TITRES ET TRAVAUX

DU DOCTEUR OTTO JOSUE

Médecin de l'hopital de la Pitié

Chargé de cours de clinique annexe
à la Faculte de Médecine:

Membre de la Société de Biologie.

TITRES

Ancien interne lauréat des hôpitaux de Paris.
Docteur en Médecine (1898)
Ancien chef de clinique adjoint (1901)
Ancien chef de clinique titulaire (1902)
Médecin des hopitaux de Paris (1903)
Ancien chef du laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée (1904)
Médecin chef de service des hopitaux de Paris (1909)
Chargé de Cours de clinique annexe à la Faculté de Médecine (1913)

PRIX

Lauréat de l'Académie des Sciences
Prix Montyon de Médecine et chirurgie 1912 pour l'ensemble de ses recherches sur l'artériosclérose.

Lauréat de l'Académie de Médecine.
Prix Pierre Guzman 1911
pour son Traité de l'Artériosclérose.

Lauréat de la Faculté de Médecine
Prix de thèse
Prix Saintour 1900 (sur la moelle osseuse)
Prix Saintour 1907 (sur l'athérome artériel)

Lauréat de l'Assistance Publique
Médaille d'argent au Concours des prix de l'internat 1897.

SOCIETES SAVANTES

Membre de la Société de Biologie
Membre de la Société Médicale des hopitaux
Membre de la Société Anatomique.

EPIDEMIES

Choléra en 1892.- Médaille des épidémies en argent.
Typhus exanthématique en 1893.- Etant soldat au 51° régiment d'infanterie à Beauvais, est appelé à soigner à la place des médecins de l'hopital civil malades eux-mêmes, les sujets atteints de typhus exanthématique pendant la grande épidémie qu sévit dans le département de l'Oise.

Cité à l'ordre du 2° corps d'armée, en 1893, pour ce fait.
Médaille d'or des épidémies.

ENSEIGNEMENT

Enseignement de la Clinique de M. le Professeur Landouzy, à l'hopital Laënnec
Cours de vacances 1902 et 1903.

Enseignement de la bactériologie au Laboratoire de pathologie expérimentale et comparée.

Enseignement de la bactériologie et de l'hématologie à l'Institut colonial.

Policlinique et leçons à la Consultation de l'hôpital de la Charité 1905, 1906, 1907.

Enseignement des stagiaires, dans le service du Docteur Josué à l'hopital de la Pitié.

Leçons sur les techniques cardiologiques et sur les acquisitions récentes en cardiologie, faites en 1913 et en 1914 par le docteur Josué assisté de son interne et de ses anciens internes.

Le service du Docteur Josué à l'hopital de la Pitié, muni de toutes les installations nécessaires, constitue d'ailleurs un centre important de recherches et d'enseignement du point de vue des maladies du coeur et des vaisseaux.

===================

LISTE DES TRAVAUX

1. Hémorragie méningée.- Société anatomique, 11 Novembre 1892, p. 686.
2. Les déterminations gastriques des infections. Annales de médecine scientifique et pratique, 14 mars 1894 p. 81.
3. Caverne gangreneuse développée aux dépens d'un ganglion bronchique, Société anatomique, mai 1894.
4. Ligature du canal thoracique. Microbes dans le bout inférieur. Sang aseptique. Société de biologie, 12 janvier 1895, p. 25.
5. Abcès du cerveau contenant du pus sans microbes (avec M. le docteur Georges Brouardel). Gazette des hopitaux, 2 avril 1895, p. 395.
6. Septicémie puerpérale traitée par le sérum antistreptococcique, (avec M. le docteur Hermary) Société de biologie, 4 mai 1895, p. 340.
7. Abcès cérébraux multiples à pneumocoques. Abcès du poumon, (avec M. le Docteur Siron) La Presse médicale, 22 juin 1895, p. 235.
8. Pathogénie de l'oedème (avec M. le Professeur G.H. Roger) Société de biologie, 27 juillet 1895, p. 614.
9. Contribution à l'étude de la suppuration (avec M. le professeur G.H. Roger) Congrès de médecine de Bordeaux, 1895 p. 775.
10. Acides sulfoconjugés dans les urines et putréfactions intestinales. Gazette des hopitaux, 21 septembre 1895, p. 1077.
11. Ictère grave primitif par atrophie jaune aiguë du foie (avec M. le docteur Létienne) Société anatomique, 31 janvier 1896, p. 101; et La Presse Médicale, 30 mai 1896, p. 257.
12. Appendicite expérimentale (avec M. le Professeur G. H. Roger), Société médicale des hôpitaux, 31 janvier 1896, p. 79.
13. Recherches expérimentales sur l'appendicite (avec M. le professeur G. H. Roger) Revue de médecine, 20 juin 1896, p. 433.
14. Fièvre typhoïde. Sérodiagnostic. Autopsie (avec M. Clerc) Société anatomique, Juillet 1896, p. 618.
15. Recherches expérimentales sur l'anthracose pulmonaire (avec M. le docteur Paul Claisse) Société de biologie, 25 juillet 1896, p. 819.
16. Corps dits "amylacés" du poumon. Société anatomique, 4 décembre 1896, p. 849.
17. Etat du sang dans les pneumokonioses (avec M. le docteur Paul Claisse) Société de biologie, 5 décembre 1876, p. 1020
18. Recherches expérimentales sur les modifications de la moelle osseuse dans les suppurations (avec M. le professeur G.H Roger) Société de biologie, 12 décembre 1896, p. 1038.
19. Des altérations des reins dans l'oïdio-mycose expérimentale (avec M. le professeur G. H.- Roger), Société anatomique, 20 janvier 1897.
20. Recherches expérimentales sur l'anthracose pulmonaire (avec M. le docteur Paul Claisse), Société de biologie, 23 janvier 1897 p. 95.

21. Action de la toxine et de l'antitoxine diphtérique sur la moelle osseuse (avec M. le professeur G.H. Roger) Société de biologie, 9 janvier 1897, p. 14.
22. Des modifications de la moelle osseuse produites par le staphylocoque et ses toxines (avec M. le professeur G.H. Roger) Société anatomique 19 février 1897, p. 193.
23. Appendicites expérimentales par infection sanguine. Société de biologie, 13 mars 1897, p. 280.
24. Modifications de la moelle osseuse dans les infections staphylococciques (avec M. le professeur G.H. Roger). La presse médicale, 13 mars 1897, p. 113.
25. Modifications de la moelle osseuse humaine dans l'infection staphylococcique, (avec M. le professeur G.H. Roger). Société de biologie, 27 mars 1897, p. 322.
26. Recherches expérimentales sur les pneumokonioses (avec M. le docteur Paul Claisse), Archives de médecine expérimentale, mars 1897 p. 205.
27. Influence des injections sous-cutanées de sérum normal et thérapeutique sur la moelle osseuse (avec M. le professeur G.H. Roger), Société de biologie, 10 avril 1897, p. 363.
28. Ramollissement du cervelet; artérite syphilitique (avec M. le docteur Claude), Société anatomique, 25 Juin 1897, p. 547.
29. Des corps dits "amylacés" du poumon; La Presse médicale, 14 juillet 1897, p. 21.
30. Modifications de la moelle osseuse dans l'infection charbonneuse (avec M. le professeur G. H. Roger), Société de biologie, 17 Juillet 1897, p. 747.
31. Action neutralisante de la névrine sur la toxine tétanique (avec M. le professeur G.H. Roger) Société de biologie, 19 mars 1898 p. 312.
32. La moelle osseuse des tuberculeux. Société de biologie, 26 mars 1898, p. 368.
33. Moelle osseuse des tuberculeux et histogénèse du tubercule. Thèse de Paris, 1898.
34. Anomalie génito-urinaire chez le cobaye (avec M. le docteur P. Carnot) Société de Biologie, 2 Juillet 1898, p. 720.
35. Un cas de paralysie ascendante aiguë (avec M. le professeur G.H. Roger). La Presse médicale, 27 Juillet 1898, nº 62, p. 44
36. Histogénèse du tubercule. Archives générales de médecine, octobre 1898, p. 434
37. Action neutralisante du chlorhydrate de bétaïne sur la toxine tétanique (avec M. le professeur G.H. Roger) Société de biologie 26 novembre 1898, p. 1081.
38. Abcès aréolaire du foie, d'origine sus-hépatique, chez le lapin (avec M. le docteur Lévi-Sirugue) Société anatomique, 10 février 1899, p. 177.
39. Des modifications histologiques et chimiques de la moelle osseuse aux différents âges et dans l'infection staphylococcique (avec M. le professeur G.H. Roger). Société de biologie, 25 mars 1899 p. 233.
40. Étude histologique et chimique de la moelle osseuse dans l'intoxication phosphorée. (avec M. le professeur G.H. Roger) Société de biologie, 27 mai 1899, p. 436.

41. Histologie normale de la moelle osseuse du cobaye (avec M. le professeur G.H. Roger) Société de biologie 29 Juillet 1899, p. 726.
42. La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections (avec M. le professeur G.H. Roger). L'Oeuvre médico-chirurgical, nn° 21 10 décembre 1899.
43. Des modifications histologiques de la moelle osseuse dans l'inanition (avec M. le professeur G.H. Roger) Société de biologie, 5 mai 1900, p. 417.
44. Des modifications chimiques de la moelle osseuse dans l'inanition (avec le professeur G.H. Roger) Société de biologie, 5 mai 1900, p. 419.
45. Influence de l'inanition sur la résistance à l'infection colibacillaire (avec M. le professeur G.H. Roger). Société de biologie, 7 juillet 1900 p. 696.
46. Trombophlébite de la veine porte et des veines mésaraïques. Nécrose hémorragique d'une anse d'intestin (avec M. le docteur Edgar Hirtz.) Société médicale des hôpitaux, 13 juillet 1900, p. 872.
47. Origine des leucocytes dans la moelle osseuse à l'état normal et dans les infections. XIII[e] Congrès de médecine, section de pathologie générale, 4 août 1900.
48. La moelle osseuse dans la variole (avec MM. les docteurs G.H. Roger et Emile Weil), Société anatomique, 13 juillet 1900, et Archives de médecine expérimentale, septembre 1900, p. 543.
49. Formule hémo-leucocytaire de quelques maladies infectieuses (érysipèle, pneumonie, fièvre typhoïde, rougeole, scarlatine, variole). Revue générale in Gazette des hôpitaux, 15 décembre 1900).
50. L'épreuve du vésicatoire. (avec M. le professeur G.H. Roger), Société médicale des hopitaux, 3 mai 1901, p. 421.
51. Fixation des préparations da sang par le chloroforme. Société de biologie, 15 juin 1901, p. 642.
52. La vaso-constriction déterminée par l'adrénaline n'est pas due aux centres sympathiques. Société de biologie, 10 janvier 1903, p. 30.
53. Un cas de rhumatisme cérébral avec examen anatomo-pathologique (avec M. Salomon). Société médicale des hopitaux, 16 Octobre 1903, p. 1058.
54. Les oscillations leucocytaires chez les tuberculeux (avec M. Halbron). Société médicale des hopitaux, 30 octobre 1903, p. 1126.
55. Deux cas de méningite tuberculeuse de l'adulte. Particularités cliniques. Lésions des cellules nerveuses (avec M. Salomon,) Société médicale des hôpitaux, 30 octobre 1903, p. 1133.
56. Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. Société de biologie, 14 novembre 1903, p. 1374, et La Presse médicale, p. 798 18 Novembre
57. Un cas de mélanodermie par lésion d'un ganglion semi-lunaire (A propos d'une communication de M. Laignel-Lavastine). Société médicale des hôpitaux, 29 janvier 1904, p. 95.
58. Sur la pathogénie de l'athérome artériel et de l'hypertension (A propos d'une communication de M. Vaquez sur l'hypertension). Société médicale des hôpitaux, 5 février 1904, p. 130.

59. Capsules surrénales, hypertension artérielle, athérome.- Société médicale des hôpitaux, 12 février 1904, p. 139.
60. Les capsules surrénales dans trois cas d'athérome artériel Société médicale des hôpitaux, 19 février 1904, p. 172.
61. Athérome artériel et artério-sclérose. La Presse médicale 4 mai 1904, p. 281.
62. Pathogénie de l'athérome artérielCongrès Français de médecine, 7e session, 24 octobre 1904.
63. Les lésions du tissu élastique des artères dans l'athérome.- Société de biologie, 10 décembre 1904, p. 539.
65. Pathogénie de certains cas d'oedème aigu du poumon. La Presse médicale, 21 janvier 1905, n° 6, p. 41.
65. Les faux cardiaques. Bulletin médical, 1er février 1905, p. 93.
66. Peut-on déterminer l'athérome expérimental à l'aide de la nicotine. ? (A propos d'une communication de MM. Rénon, Loederich et Mazoux sur "Un cas de thrombose aortique chez un tabagique". Société médicale des hôpitaux, 3 février 1905, p. 84.
67. Discussion à propos d'une communication de MM. P. Menetrier et L. Bloch sur "Un cas de rein polykystique avec hypertrophie cardiaque, hypertension vasculaire et hyperplasie surrénale." Société médicale des hôpitaux, 9 juin 1905, p. 515.
68. La médication digitalique dans les cardiopathies. Revue internationale de médecine et de chirurgie, 25 juillet 1905, p. 247.
69. Contribution à l'étude histologique de l'athérome artériel Journal de physiologie et de pathologie générale, juillet 1905, p. 690.
70. La pression artérielle chez le lapin à la suite d'injections répétées d'adrénaline dans les veines. Société de biologie, 31 octobre 1905, p. 319.
71. Remarques sur l'emploi de l'adrénaline en thérapeutique. Société médicale des hôpitaux, 29 décembre 1905, p. 1053.
72. Septicémie à tétragène (avec M. Lian) Société médicale des hôpitaux, 23 février 1906, p. 188.
73. Action de l'extrait d'intestin sur la pression artérielle (avec M. le professeur Roger), Société de biologie, 24 février 1906. p. 371.
74. Action du foie, sur les extraits d'intestin (avec M. le professeur Roger), Société de biologie, 21 mars 1906, 580
75. Sur l'aortite syphilitique (A propos d'une communication de M. Hirtz) Société médicale des hôpitaux, 30 mars 1906, p. 331.
76. Pathogénie de la néphrite interstitielle des artério-scléreux (avec M. C. Alexandrescu), Société de biologie, 2 juin 1906, p. 943.
77. Les substances hypotensives des parois intestinales (avec M. le professeur Roger). Journal de physiologie et de pathologie générale, juillet 1904 n° 4.
78. L'artério-sclérose. Anatomie pathologique et pathogénie. La Presse médicale, 17 Novembre 1906, p. 743.
79. Contribution à l'étude de l'artério-sclérose du rein (avec M. Alexandrescu) Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, janvier 1907, n° 1, p. 1.

80. De l'athérome artériel (Discussion à l'occasion d'une communication de M. Loeper "Sur les poisons alimentaires et l'athérome". Congrès français de médecine, 9° session, 1907 p. 59.
81. Néphrite chronique cause d'artério-sclérose. La Presse médicale 13 avril 1907, n° 30.

82. Action hypertensive de la couche corticale des capsules surrénales (avec M. Louis Bloch), Académie des sciences, 10 juin 1907.
83. Athérome artériel et calcification. Société de biologie, 29 Juin 1907, p. 1189.
84. Hypertrophie cardiaque causée par l'adrénaline et toxine typhique. Société de biologie, 12 octobre 1907, p. 235.
85. Pathogénie de l'artério-sclérose. Société de biologie, 19 octobre 1907, p. 343.
86. Les petits signes de l'artério-sclérose. La Presse médicale, 23 octobre 1907, p. 689.
87. Pression systolique et diastolique. Coefficients cardio-artériels. Société médicale des hôpitaux, 28 Février 1908, p. 328.
88. Sur la présence de la graisse dans les artères des reins et du myocarde. Société de biologie, 14 mars 1908, p. 422.
89. Sur la présence dans le sang, au cours de l'hypertension de substances modificatrices de la pression artérielle (avec M. Louis Bloch) Archives des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, mars 1908, p. 172.
90. Hémorragie de l'isthme de l'encéphale. Troubles respiratoires. hypertension terminale. (avec M. Paillard), Société médicale des hôpitaux, 26 juin 1908, p. 1001
91. Sur le rôle des glandes surrénales. (Discussion à propos d'une communication de M. Loederich). Société médicale des hôpitaux, 3 juillet 1908, p. 48.
92. Oedème aigu du poumon expérimental par injection intra-veineuse d'extraits de couche corticale de capsules surrénales (avec M. Louis Bloch). Société médicale des hôpitaux, 10 Juillet 1908, p. 55.
93. De l'angine de poitrine. Archives des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, 1908, p. 564.
94. Diagnostic de l'artério-sclérose. Gazette des hôpitaux, 27 octobre 1908, n° 123.
95. Traité de l'artério-sclérose. Novembre 1908.
96. Symphyse cardiaque, syndrome surréno-vasculaire, anévrisme du coeur (avec M. Paillard) Société médicale des hopitaux, 29 janvier 1909, p. 148.
97. Contribution à l'étude des réactions vasculaires. L'épreuve de la glace (avec M. H. Paillard), Société de biologie, 20 Février 1909, p. 315, et Archives des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, avril 1909, p. 193.
98. Sur l'emploi thérapeutique de l'adrénaline. Société médicale des hôpitaux, 21 mai 1909, p. 961.

99. Un cas de bronchite pseudo-membraneuse ou, mieux, muco-membraneuse chronique (avec M.H. Paillard), Société médicale des hôpitaux, 6 juillet 1909.
100. Syndrome abdominal suraigu au cours d'une endocardite infectieuse latente avec abcès du pancréas (avec M. E. Valter), Société médicale des hôpitaux, 21 janvier 1910 p. 13.
101. Remarques sur l'emploi de l'adrénaline en thérapeutique. La Presse médicale, 5 mars 1910 n° 19.
102. Influence de l'adrénaline sur le pouvoir opsonique (avec M. H& Paillard), Société de biologie, 16 avril 1910 p. 657.
103. Influence des extraits de capsules surrénales sur le pouvoir opsonique (avec M. H. Paillard) Société de biologie, 23 avril 1910, p. 698
104. Le syndrome surréno-vosculaire . Paris médical 25 février 1911 p. 287.
105. Régime habituel des artérioscléreux. Paris médical 24 juin 1911 p. 89.
106. Des crises épileptiformes et syncopales dans le pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire. Société médicale des hôpitaux, 21 juillet 1911 p. 135.
107. Remarques sur le rythme auriculaire dans les cas de pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire. Société médicale des hôpitaux, 21 juillet 1911 p. 139.
108. L'ancien hopital de la Pitié et la nouvelle Pitié. Paris, médical 11 novembre 1911 p. 513.
109. Rétrécissement mitral; tachyarythmie auriculaire et ventriculaire avec dissociation auriculo-ventriculaire; action de la digitale; Avec M. Paul Chevallier; Société médicale des hôpitaux 29 décembre 1911 p. 681.
110. Sur un procédé de repérage des tracés. Société médicale des hôpitaux, 29 décembre 1911 p. 693.
111. Traitement de l'artériosclérose. Journal médical français 15 février 1912 p. 73.
112. Notions préléminaires sur la pathologie cardiaque (Leçon) Progrès médical 2 Mars 1912 p. 107.
113. Rétrécissement mitral avec crises de tachycardie paroxitique; avec M. Paul Chevallier; Société médicale des hôpitaux, 8 mars 1912, p. 285.
114. Maladie mitrale, tachycardie paroxystique; bradycardie intercalaire; avec M. Paul Chevallier; société médicale des hôpitaux 22 mars 1912 p. 352.
115. Arythmie complète avec fibrillation auriculaire; action de la digitale; avec M. Paul Chevallier; Société médicale des hopitaux, 24 mai 1912 p. 662.
116. Les notions nouvelles sur le pouls veineux. La Presse médicale 24 juillet 1912 p. 621.
117. Pression artérielle et digitaline; avec M. Henri Godlewski; Société médicale des hôpitaux 8 novembre 1912 p. 480.
118. De l'utilité des examens répétés de la pression artérielle; avec M. Henri Godlewski· société médicale des hôpitaux, 15 novembre 1912, p. 513.
119. Bigéminie cardiaque avec dissolution auriculo-ventriculaire d'origine digitalique; avec M. Henri Godlewki; société médicale des hôpitaux 27 décembre 1912 p. 887.



120\. A propos de Bradycardies nerveuses par MM. Rathery et Lian. Sur les nerfs du faisceau de His* émanant du pneumogastrique. Société médicale des hôpitaux, 17 janvier 1913, p. 127.

121\. L'épreuve du nitrite d'amyle; avec M. Henri Godlewski; Société médicale des hôpitaux, 24 janvier 1913, p. 212.

122\. L'auscultation du pouls veineux; avec M. Henri Godlewski; société médicale des hôpitaux 14 février 1913, p. 401.

123\. La myocardite rhumatismale. La clinique 18 avril 1913, p. 242.

124\. Un cas de dissociation auriculo-ventriculaire complète; influence des exercices musculaires; avec M. Henri Godlewski; société médicale des hôpitaux, 2 mai 1913- p. 887.

125\. Contribution à l'étude du ralentissement digitalique du pouls; avec M. F. Belloir; société de biologie, 7 juin 1913, p. 1318.

126\. Sémiologie sphygmomanométrique. Coefficients cardio-artériels. Paris médical, 5 juillet 1913, p. 131.

127\. Autovaccination antityphique; avec M. F. Belloir; société médicale des hopitaux, 18 juillet 1913, p. 145.

128\. Les localisations cardiaques. Rapport au XVIIe congrès international de Médecine (Londres août 1913) Sections d'anatomie et embryologie et de pathologie générale conjointes.

129\. Contribution à l'étude de l'urée du sang et de la constante d'Ambard chez les cardiaques; avec M. F. Belloir; Société médicale des hôpitaux 24 octobre 1913, p. 401.

130\. Le salicylate de soude dans les cardiopathies rhumatismales. Paris médical, 1r novembre 1913, p. 506.

131\. Le syndrome surréno-vasculaire. Le journal médical Français, 15 décembre 1913 p. 510.

132\. La semeïologie cardiaque actuelle. Les localisations cardiaques. Actualités médicales décembre 1913, chez Baillière.

133\. Deux cas de tétanos grave. Sérothérapie sous cutanée intensive. Guérison; avec MM. H. Godlewski et F. Belloir; société médicale des hôpitaux 26 décembre 1913, p. 909.

134\. Traitement des hémorrhagies intestinales par le chlorhydrate d'émétine; avec M. F. Belloir; Société médicale des hôpitaux 30 janvier 1914, p. 149.

135\. L'insuffisance fonctionnelle du cour hypertrophié. Son origine surrénale. L'asystolié surrénale; avec M. F. Belloir; société médicale des hôpitaux, 3 avril 1914, p. 635.

136\. Myocardites chroniques; avec M.H. Paillard; Paris médical 18 avril 1914, p. 496.

137\. Maladies de l'appareil circulatoire; avec M.H. Paillard; Précis de pathologie interne (collection Gilbert et Fournier), 30 mai 1914

138\. Note sur l'instrumentation et la technique de la téléradiographie du coeur et de l'aorte; avec MM. L. Delherm et A. Laquerrière; Journal de radiologie et d'électrologie, juin 1914, p. 305.

139\. L'ausculation du pouls veineux. Académie de médecine 22 juin 1915 p. 721 et La Presse médicale 22 juillet 1915 p. 262.

140\. Crises extrasystoliques provoquées par les exercices physiques chez un soldat présentant des lésions multiples des nerfs crâniens; avec M. Jean Heitz; archives des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, septembre 1915, p. 281.

141\. Souffles cardiaques. Aptitude militaire. Paris médical 15 avril 1916 n° 379.

142. Recherches sur la viscosité du sang humain; avec M. Maurice Parturier; Société de biologie, 6 mai 1916, p. 371.
143. L'asystolie surrénale. Paris Médical 1 juillet 1916 p. 7.
144. Recherches sur la viscosité du sang humain; avec M. Maurice Parturier; Annales de Médecine juillet août 1916 Tome III n° 4 p. 343.
145. Traitement de l'insuffisance surrénale, Paris médical 6 janvier 1917 n° 1, p. 13.
146. Signification de l'azotémie chez les cardiaques; avec M. Maurice Parturier; La Presse Médicale 3 Mai 1917 n° 25 p. 249.
147. Les épreuves de l'atropine et du nétrite d'amyle dans les bradycardies; avec M. F. Belloir; Paris Médical 4 Août 1917, p. 93.
148. L'azotémie des asystoliques, son pronostic, son traitement; avec M. Maurice Parturier; société médicale des hopitaux, 14 décembre 1917, p. 1244.

Je diviserai cet exposé très succinct de mes travaux en cinq chapitres:

Chapitre I .- Recherches sur la moelle osseuse.

Chapitre II .- Recherches sur l'artériosclérose.

Chapitre III.- Recherches cardiologiques.

Chapitre IV .- Recherches diverses anatomo-pathologiques, cliniques, thérapeutiques.

Chapitre V .- Recherches expérimentales diverses

CHAPITRE I

RECHERCHES SUR LA MOELLE OSSEUSE

Lorsque nous avons publié, en 1896, en collaboration avec M. le professeur G.H. Roger, nos premières recherches sur la moelle osseuse, l'étude des organes hématopoïétiques n'avait guère été abordée en France. Il nous a fallu fixer l'anatomie normale de ce tissu avant de noter les modifications qu'il subit sous l'influence des infections et des intoxications.

Ces modifications s'observent, à des degrés variés, dans une foule de circonstances; mais elles sont surtout accusées en cas d'infection ou d'intoxication. On sait la part importante que prennent les leucocytes dans la lutte de l'organisme contre les agents pathogènes, microbiens ou toxiques; or la leucocytose qui se produit dans ces cas a pour point de départ une prolifération des cellules médullaires. L'étude de la moelle osseuse permet donc de saisir un des moments les plus intéressants de la défense leucocytaire de l'organisme; elle nous fait assister à la naissance des cellules migratrices, à leurs transformations successives et à leur maturation.

La moelle des os intervient également dans la production ou la rénovation des globules rouges. On peut y observer toute la série des cellules à hémoglobine.

ANATOMIE NORMALE DE LA MOELLE OSSEUSE.-

<u>Moelle osseuse du tuberculeux et histogénèse du tubercule.</u>- Thèse de Paris, 1898.
<u>Histologie normale de la moelle osseuse du cobaye</u> (avec M. le Professeur G.H. Roger) Société de biologie, 29 juillet 1899, p. 726.
<u>La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections</u> (avec M. le Professeur G.H. Roger). L'Oeuvre médico-chirurgicale, n° 21, 10 décembre 1899.

Avant nos recherches, on s'était uniquement préoccupé de la cytologie de la moelle osseuse. Nous avons été les premiers à étudier à l'aide de coupes histologiques l'anatomie topographique de ce tissu chez les animaux de laboratoire, et chez l'homme, ce qui nous a permis de préciser ensuite les modifications réactionnelles que subit la moelle osseuse sous l'influence de divers agents.

Nous avons donc envisagé successivement la topographie, c'est à dire la texture du tissu, et la cytologie, c'est à dire la structure des cellules.

REACTIONS ET LESIONS DE LA MOELLE OSSEUSE

Recherches expérimentales sur les modifications de la moelle osseuse dans les suppurations (avec M. le Professeur G.H. Roger) Société de biologie, 12 décembre 1896, p. 1038.
Action de la toxine et de l'antitoxine diphtérique sur la moelle osseuse (avec M. le professeur G.H. Roger) Société de biologie, 9 janvier 1897, p. 14.
Des modifications de la moelle osseuse produites par le staphylocoque et ses toxines (avec M. le Professeur G.H. Roger), Société anatomique, 19 février 1897, p. 193.
Modifications de la moelle osseuse dans les infections staphylococciques (avec M. le professeur G.H. Roger). La Presse médicale, 13 Mars 1897, p. 113.
Modifications de la moelle osseuse humaine dans l'infection staphylococcique (avec M. le Professeur G.H. Roger), Société de biologie, 27 mars 1897, p. 32[illegible].
Influence des injections sous-cutanées de sérum normal et thérapeutique sur la moelle osseuse (avec M. le Professeur G.H. Roger) Société de biologie, 10 avril 1897, p. 363.
Modifications de la moelle osseuse dans l'infection charbonneuse (avec M. le Professeur G.H. Roger), Société de biologie, 27 Juillet 1897, p. 747.
La moelle osseuse des tuberculeux. Société de biologie, 26 Mars 1898, p. 312.
Moelle osseuse des tuberculeux et histogénèse du tubercule. Thèse de Paris, 1898.
Des modifications histologiques et chimiques de la moelle osseuse aux différents âges et dans l'infection staphylococcique (avec M. le Professeur G.H. Roger), Société de biologie, 25 mars 1899, p. 233.
Etude histologique et chimique de la moelle osseuse dans l'intoxication phosphorée (avec M. le Professeur G.H. Roger), Société de biologie, 27 mai 1899, p. 436.
La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections (avec M. le Professeur G.H. Roger), L'Oeuvre médico-chirurgical, n° 21, 10 décembre 1899.
Des modifications histologiques de la moelle osseuse dans l'inanition (avec M. le Professeur G.H. Roger) Société de biologie, 5 mai 1900, p. 417.
Des modifications chimiques de la moelle osseuse dans l'inanition (avec M. le Professeur G.H. Roger). Société de biologie, 5 mai 1900, p. 419.
Origine des leucocytes dans la moelle osseuse à l'état normal et dans les infections. XIII° Congrès de médecine (section de pathologie générale.) 4 août 1900.
La moelle osseuse dans la variole. (avec M. G.H. Roger et Emile Weil), Société anatomique, 13 juillet 1900, et Archives de médecine expérimentale, septembre 1900, p. 546.

La réaction de la moelle des os ne se traduit pas seulement par des modifications cellulaires, indices d'une activité plus grande, mais encore par des changements topographiques qu'on peut constater facilement sur les coupes, même en les examinant à l'eil nu. La moelle osseuse donnant naissance aux cellules douées de propriétés phagocytaires, quand celles-ci seront plus nombreuses dans le sang, le tissu médullaire renfermera, en plus grande quantité, les cellules d'origine ou myélocytes, les formes intermédiaires, enfin les polynucléaires eux-mêmes. Par conséquent le tissu sera envahi par d'innombrables cellules de toute espèce qui transforment la coupe en une véritable nappe cellulaire. En donnant naissance à ces leucocytes destinés à englober, à digérer, à détruire les germes pathogènes, la moelle osseuse joue donc un rôle de première importance dans la défense de l'organisme; elle lui fournit l'armée qui détruira l'envahisseur.

Expérimentalement, chez le lapin, on voit, sous l'influence des agents infectieux, les éléments cellulaires de toutes les variétés augmenter de nombre. Mais ce sont surtout les myélocytes ou gros mononucléaires à granulations qui sont abondants. Outre ces cellules spéciales à la moelle des os, on constate que les formes intermédiaires entre celles-ci et les polynucléaires prolifèrent également. Cette prolifération porte principalement sur les myélocytes à grains neutrophiles, ce qui répond à la polynucléose neutrophile que provoquent les infections.

Les modifications histologiques qui surviennent dans la moelle des os sous l'influence de l'infection s'accompagnent de modifications chimiques,La graisse se résorbe, tandis que l'eau, les albumines, les matières solubles augmentent de quantité.

La réaction de la moelle osseuse, au lieu de porter surtout sur les myélocytes neutrophiles, peut se localiser sur les éléments hémoglobinifères. Il se produit alors une réaction normoblastique. C'est ce que l'on observe après injection de serum antidiphtérique sous la peau du lapin et à un moindre degré avec le serum normal de lapin ou de cheval ou avec le serum antitétanique.

*
* *

L'étude de l'anatomie pathologique de la moelle osseuse de l'homme nous a permis de constater des modifications réactionnelles, analogues à celles que nous avons déterminées chez l'animal. Cependant les réactions se produisent moins facilement, elles sont souvent moins marquées et moins intenses. Cela tient à ce que la moelle osseuse diaphysaire de l'homme adulte n'est plus représentée que par du tissu cellulo-graisseux; elle semble avoir perdu une grande partie de son activité; aussi une incitation plus violente ou plus prolongée est-elle nécessaire pour la lui rendre.

La réaction neutrophile s'observe dans la tuberculose, la staphylooocoie, eto.

Par contre, le purpura s'accompagne d'une réaction médullaire portant sur les cellules à hémoglobine.

A côté de ces modifications réactionnelles on note souvent de vraies lésions de la moelle des os, portant : sur les cellules (altération et disparition du noyau, dissolution de la chromatine, néorose); sur le tissu conjonctif (sclérose); sur les vaisseaux (endartérite, péri-artérite, dégénérescence amyloïde). Enfin, des tubercules miliaires peuvent se développer dans le tissu médullaire.

*
* *

Nous avons étudié la moelle osseuse dans la variole; voici les conclusions de ce travail:

1° La réaction de la moelle osseuse dans la variole est souvent peu marquée, ce qui concorde avec le peu d'intensité de la leucocytose ou son absenoe.

2° La délimitation si nette établie par Golgi entre la réaction de la moelle osseuse dans la variole pustuleuse, où elle porterait sur les éléments blancs, et dans la variole hémorragique, où elle agirait sur les globules rouges nucléés, n'est pas légitime. En effet, si ces derniers éléments sont abondants dans un de nos oas, ils sont rares dans un autre.

3° Les éléments qui dominent beauooup dans toutes les moelles osseuses de varioleux sont les mononucléaires avec ou sans granulations. Il y a donc concordance parfaite entre les formes cellulaires qu'on trouve dans la moelle et celles que l'un de nous a constatées dans le sang.

4° Bien plus, quand une infection secondaire survient dans le cours de la variole, elle est impuissante à produire de la polynucléose. Or, à l'examen de la moelle osseuse de varioleux morts de broncho-pneumonie, on ne trouve presque pas de polynucléaires, les grands mononucléaires sans granulations sont les plus nombreux comme dans le sang.

5° Outre les phénomènes réactionnels, la moelle osseuse présente souvent des lésions très marquées dans la variole. Celles-ci peuvent porter sur les vaisseaux (artérite, phlébite). Dans certains cas, on voit les travées infiltrées par une substance amorphe qui englobe les cellules, Les éléments cellulaires sont fréquemment atteints (dissolution de la nucléine; fragmentation, dissolution, disparition du noyau; disparition des granulations). On trouve souvent des microbes en amas dans les moelles de varioles hémorragiques ou de varioles compliquées

d'infection secondaire; dans un cas de variole hémorragique, on voyait des capillaires bourrés de cocci.

* * *

Les modifications que présente la moelle osseuse au cours des infections et des intoxications constituent un des exemples les plus saisissants qu'on puisse citer des synergies fonctionnelles et des sympathies morbides. Même quand elle paraît limitée à une portion restreinte, même quand elle semble cantonnée en un point circonscrit, l'infection provoque dans l'organisme tout entier des manifestations réactionnelles. Envisagée à ce point de vue, l'histoire des réactions ostéomédullaires nous apparaît comme un chapitre d'une étude plus générale. Il semble cependant que les modifications qui surviennent dans la moelle osseuse sont plus marquées et plus appréciables que dans tout autre tissu. Ces modifications sont de deux ordres: les unes représentent des réactions fonctionnelles; les autres, des altérations pathologiques. Les premières traduisent le réveil de l'activité du tissu; elles nous font saisir la génèse des éléments cellulaires qui, charriés par le sang, seront transportés aux points attaqués par les germes infectieux et tenteront de les arrêter et de les détruire. Les secondes sont les conséquences de l'attaque dirigée par les agents pathogènes; elles nous montrent l'étendue des lésions qu'ils peuvent déterminer dans les parties constituantes de la moelle osseuse: cellules, tissu conjonctif, tissu vasculaire.

Ainsi, dans toute infection retentissant sur la moelle osseuse, il faut, à côté des altérations proprement dites, envisager les modifications réactionnelles. Ces modifications ne représentent pas de véritables lésions; elles se trouvent sur la limite indécise qui sépare l'état normal de l'état pathologique. Elles traduisent la lutte de l'organisme contre ses ennemis et nous montrent ses moyens de défense. Décrire l'état anatomique des tissus pendant l'infection, c'est, en quelque sorte, décrire l'état de la fédération organique pendant la guerre. Les lésions qu'on y constate ne sont que les dégâts et les cadavres résultant de la lutte.

CHAPITRE II

RECHERCHES SUR L'ARTERIOSCLEROSE

J'ai constaté en 1903 qu'on détermine l'athérome aortique chez le lapin par des injections répétées d'adrénaline dans les veines ces recherches ne tardèrent pas à être confirmées tant en France qu'à l'étranger.

Depuis cette époque, j'ai publié nombre de mémoires, d'articles, d'observations, de notes sur l'anatomie et la physiologie pathologique, la pathogénie, l'étiologie, la symptomatologie de l'artériosclérose délimitant d'une façon précise le cadre nosologique de cette affection, apportant des faits nouveaux soumettant à une critique sévère certaines notions trop facilement acceptées. Mes travaux ont suscité dès le début un grand mouvement de recherches en France et à l'étranger. L'Académie des Sciences a décerné le prix Montyon à l'ensemble de mes travaux sur l'artériosclérose.

On trouvera l'exposé complet de la question dans le traité de l'artériosclérose, publié en 1909, couronné par l'Académie de Médecine (prix Pierre Guzman), dont la première édition est depuis longtemps épuisée et la deuxième en préparation.

Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. Société de biologie, 14 nov. 1903 p. 1374 et la Presse Médicale 18 novembre 1903 p. 798.

Exposé du fait nouveau découvert par nous que l'adrénaline injectée à petites doses répétées pendant longtemps dans les veines du lapin détermine l'athérome aortique. Fait essentiel, ces lésions de l'aorte se produisent sans traumatisme préalable du vaisseau, sans qu'il soit nécessaire de créer un point d'appel artificiel.

Cette première communication se termine par des considérations pathogéniques et par l'exposé des nouveaux problèmes qui se posent :"Ces expériences démontrent que l'adrénoline possède une action toxique particulière sur les artères, capable d'y créer l'athérome. Cette action spéciale est elle due à l'hypertension artérielle que détermine chaque injection de ce corps dans les veines ? Il est certain que nos expériences pourraient être invoquées par ceux qui attribuent une importance primordiale à cette modification statique de l'équilibre circulatoire

"Mais il est un autre point que je désirerais mettre en lumière. Si l'on envisage que l'adrénaline est un produit de sécrétion des capsules surrénales, on n'est pas loin de penser que ces organes jouent peut-être un rôle important dans la production des lésions athéromateuses. Il y a donc grand intérêt à étudier soigneusement les capsules surrénales à l'autopsie des athéromateux. C'est dans ce sens que nous poursuivons nos recherches."

Sur la pathogénie de l'athérome artériel et de l'hypertension. A propos d'une communication de M. Vaquez sur l'hypertension. Société médicale des hopitaux, 5 Février 1904 p. 130.

Capsules surrénales, hypertension artérielle, athérome. Société médicale des hôpitaux, 12 février 1904 p. 139.

Les capsules surrénales dans 3 cas d'athérome artériel. Société médicale des hôpitaux 19 Février 1904 p. 172.

Nous avons trouvé à l'autopsie de 3 sujets des indices de suractivité des glandes surrénales en même temps que des lésions athéromateuses marquées de l'aorte. Les surrénales sont augmentées de volume. A l'examen histologique, la substance corticole présente les modifications suivantes: hyperplasie de la couche glomérulaire, hyperplasie nodulaire, transformation spongieuse de presque toutes, dans un cas de toutes les assises cellulaires de la substance corticale, surcharge pigmentaire de la couche réticulée. La substance médullaire est manifestement hyperplasiée.

Des faits confirmatifs ont été publiés par Kolisko, Manicatide et Jianu, Widal et Boidin, Parkes Weber.

Pathogénie de l'athérome artériel.- Congrès français de médecine, 7e session, 23 octobre 1904.

Action des surrénales en suractivité fonctionnelle qui déversent l'adrénaline en trop grande quantité dans le sang; d'où résultent un trouble fonctionnel, l'hypertension et des lésions organiques de la paroi vasculaire : l'athérome artériel.

Les lésions du tissu élastique des artères dans l'athérome. Société de biologie, 10 décembre 1904, p. 539.
Contribution à l'étude histologique de l'athérome artériel. Journal de physiologie et de pathologie générale. Juillet 1905, p. 319.

Nous avons étudié les lésions histologiques de l'athérome artériel à l'aide des méthodes spéciales pour la coloration du tissu élastique (orcéine d'Unna, fuschseline de Weigert).

Il faut envisager successivement :

a) L'athérome des moyennes artères de l'homme;
b) L'athérome de l'aorte humaine;
c) L'athérome expérimental.

a) L'athérome des moyennes artères humaines est caractérisé par le dédoublement par clivage de la lame élastique interne. Les lamelles élastiques sont en même temps profondément altérées. C'est entre ces lamelles séparées de la lame élastique interne, au milieu des mailles formées par les fibres élastiques dégénérées, que siègent les autres produits pathologiques : substance calcaire, substance amorphe ou fibrillaire, graisse, bouillie athéromateuse.

A envisager les lésions sous un certain angle, on peut dire qu'elles siègent au niveau de la tunique interne. En effet, la membrane limitante interne reste toujours reconnaissable et on est convenu d'appeler tunique interne tout ce qui siège en dedans de cette membrane. Or les lamelles élastiques détachées de la lame élastique interne et les tissus pathologiques qu'elles limitent sont situés en dedans de la lame élastique interne: tout cela appartient donc, dans un certain sens, à la tunique interne.

Mais on peut comprendre la topographie des altérations athéromateuses d'une façon différente. En effet, c'est au milieu de la lame élastique interne elle-même, clivée, séparée en lamelles, que se trouve la lésion; le tissu pathologique est contenu dans des parties détachées de la membrane limitante interne, il est délimité par elles. On pourrait donc dire aussi justement que les produits athéromateux siègent dans une sorte d'annexe de la tunique moyenne puisque la lame élastique interne appartient à la tunique moyenne.

Cette discussion montre ce qu'il y a d'artificiel dans la division des parois artérielles en tuniques. Cette division est commode pour les descriptions; il faut donc la conserver, à condition de ne pas lui attribuer plus de valeur qu'elle n'en comporte en réalité.

Aussi conclurons-nous simplement que la lésion siège au milieu de la lame élastique interne dédoublée entre les lamelles élastiques séparées de cette lame par clivage.

b) Les lésions athéromateuses de l'aorte humaine siègent dans la partie profonde de la tunique interne très épaissie, au niveau de la couche élastique et musculaire. Or on peut se demander aussi, à propos de l'aorte, si la lésion siège au niveau de la tunique interne, ou si elle n'est pas en réalité localisée dans une sorte d'annexe de la tunique moyenne, puisque les lamelles élastiques au milieu desquelles se trouvent les altérations athéromateuses naissent probablement des couches les plus internes de la tunique moyenne.

c) Dans l'athérome aortique expérimental du lapin on trouve

parfois, mais non toujours, un épaississement considérable de la tunique interne par hyperplasie élastique et musculaire. Normalement l'endartère du lapin est si mince que l'endothélium semble reposer directement sur la dernière lame élastique. On note des lésions dégénératives du tissu hyperplasié. Il existe de plus des plaques calcaires dans la tunique moyenne ainsi que des lésions profondes des fibres élastiques et des cellules musculaires.

Chez l'homme la lésion touche principalement la partie interne du tissu élastique et musculaire, celle que l'on attribue à l'endartère si épaisse dans l'aorte humaine. Chez le lapin, dans l'athérome expérimental, la lésion est au contraire plus marquée dans les parties externes du tissu élastique et musculaire, dans celles que l'on attribue à la tunique moyenne. Mais ces différences sont, en réalité, secondaires; elles dépendent des différences de structure qui existent entre l'aorte normale de l'homme et celle du lapin. Le fait primordial, c'est que, chez l'homme comme chez le lapin, les foyers de dégénérescence siègent dans le tissu élastique et musculaire des artères.

Conclusion.- Identité de l'athérome humain et de l'athérome expérimental.

L'Artério-sclérose. Anatomie pathologique et pathogénie. La Presse médicale, 17 Novembre 1906, p. 743.

De l'athérome artériel. Discussion à l'occasion d'une communication de M. Loeper sur "les poisons alimentaires et l'athérome". Congrès français de médecine, 9e session, 1907, p. 59.

Athérome artériel et calcification. Société de biologie, 29 juin 1907, p. 1189.

Pathogénie de l'artério-sclérose. Société de biologie, 19 octobre 1907, p. 343.

On considérait en général l'artério-sclérose comme une endartérite chronique, lésion irritative, à évolution très lente, caractérisée surtout par l'épaississement de la tunique interne. Il faut en réalité établir une distinction entre les artérites chroniques qui relèvent de processus inflammatoires et les lésions artério-scléreuses. Celles-ci ne sont nullement inflammatoires, mais elles présentent à la fois un caractère hyperplasique et dégénératif. La paroi des artères malades est plus épaisse que normalement par suite de l'hyperplasie des cellules musculaires et de la lame élastique interne. Cette dernière est dédoublée, par une sorte de clivage, en un certain nombre de lamelles secondaires; les lamelles

restent indépendantes dans toute la circonférence du vaisseau ou se réunissent à nouveau après s'être séparées. Entre les lamelles se trouvent du tissu conjonctif en dégénérescence hyaline qui se colore en rouge brillant par le Van Gieson et des cellules musculaires à grand axe parallèle à la direction du vaisseau. La couche musculaire est le plus souvent épaissie; parfois cependant cette couche semble, au contraire, amincie et comme remplacée par les lames élastiques dédoublées. Les cellules musculaires sont fréquemment altérées : le noyau se colore mal, le protoplasma est creusé de vacuoles. Enfin il existe des lésions de dégénérescence graisseuse plus ou moins intenses. On constate, à l'aide de techniques spéciales (méthode de Fischer), la présence de graisse soit à l'état diffus, soit collectée en gouttelettes. Ces altérations siègent le plus souvent au niveau des lamelles élastiques dédoublées, mais on les observe aussi dans la couche musculaire ou dans la tunique interne. Il semble parfois que le tissu élastique lui-même soit remplacé par la graisse.

Les plus fines ramifications des artérioles viscérales sont parfois atteintes. Les cellules musculaires confondues se colorent en jaune brillant par le Van Gieson, elles sont plongées dans une substance réfringente . On trouve aussi de la graisse dans la paroi des artérioles. Cette graisse siège en dedans des cellules musculaires ou de la mince lame élastique interne; parfois, elle envahit les cellules musculaires ou la lumière du vaisseau qu'elle oblitère.

Il n'est pas jusqu'aux capillaires qui ne soient souvent altérés. Les capillaires des glomérules rénaux, par exemple, ont leur paroi épaissie par infiltration d'une substance qui se colore en jaune rosé par le Van Gieson; ils sont souvent atteints de dégénérescence graisseuse. A un stade plus avancé, ces vaisseaux peuvent disparaître totalement, remplacés par du tissu ayant subi la transformation hyaline.

Comparons les lésions artério-scléreuses, ainsi comprises et nettement séparées de l'endartérite chronique, avec les altérations athéromateuses. L'analogie est évidente. Dans les deux cas, il existe des modifications hyperplasiques du tissu élastique avec dédoublement de la lame limitante interne. Dans l'athérome, les lésions dégénératives sont particulièrement intenses; elles aboutissent au ramollissement du tissu; on trouve, comme dans l'artério-sclérose, de la dégénérescence graisseuse des éléments constitutifs de la paroi du vaisseau, mais on observe en plus d'autres processus dégénératifs et notamment l'infiltration calcaire qui donne aux lésions un aspect particulier. Le tissu pathologique est localisé entre les lamelles de la membrane élastique interne dédoublée; celle-ci est déplissée et rigide. Dans l'aorte, les altérations athéromateuses siègent dans la couche élastique et musculaire, couche développée à la limite des tuniques moyenne et interne par un processus hyperplasique. L'identité est presque complète entre les lésions artério-scléreuses et l'athérome; néanmoins le processus dégénératif est plus intense dans cette

dernière lésion; de plus, celle-ci s'observe seulement au niveau des artères de calibre.

<u>Conclusion</u> .- L'athérome artériel est une modalité de l'artério-sclérose.

*

* *

Dans l'athérome aortique, les lésions ne sont pas limitées aux foyers de ramolissement et aux plaques calcaires, mais il existe des altérations diffuses des cellules musculaires siégeant aussi bien dans les parties sous-jacentes aux foyers athéromateux que dans les régions plus éloignées ou même dans des aortes qui ne présentent que des foyers d'athérome peu nombreux et peu étendus.

Ces lésions des cellules musculaires constituent, avec les altérations que nous avons décrites au niveau du tissu élastique, les premiers stades de l'athérome.

Des lésions analogues des cellules musculaires s'observent dans l'athérome aortique expérimental du lapin déterminé par l'adrénaline.

Quand on examine des artères de moyen calibre atteintes d'athérome, on est frappé de ce fait que les foyers de ramolissement sont relativement beaucoup moins fréquents et moins étendus; mais, par contre, on trouve plus souvent des plaques calcaires. Celles-ci toutes proportions gardées, sont beaucoup plus étendues que dans l'aorte. Il n'est pas rare qu'elles entourent, par places, toute la circonférence du vaisseau et le transforment, sur une certaine longueur, en un tube rigide. A l'examen histologique, on ne constate pas de lésions à distance des cellules musculaires comparables à celles observées au niveau de l'aorte. Toutes les régions où les tissus élastique et musculaire sont altérés, subissent rapidement la calcification, en sorte que les cellules musculaires situées en dehors des plaques calcaires paraissent à peu près saines. Il n'est pas exceptionnel de voir la paroi artérielle constituée par une épaisse plaque calcire tapissée en dehors par une mince couche musculaire normale. On a nettement l'impression qu'en pareil cas la calcification est un processus de défense; elle envahit les régions altérées et empêche la paroi vasculaire de se laisser distendre ou de se rompre sous la pression du sang.

Ainsi qu'il résulte des faits que nous venons d'exposer, la calcification ne constitue pas la lésion primordiale de l'athérome artériel; les cellules musculaires et le tissu élastique présentent des altérations dégénératives multiples, qui peuvent aboutir à la formation de foyers de bouillie athéromateuse.

Cependant une place à part revient à la calcification.

Celle-ci est un processus de défense des artères. Les portions du vaisseau ayant subi des lésions dégénératives s'infiltrent de sels calcaires et se transforment en plaques rigides et résistantes qui ne se laissent ni rompre ni distendre.

*
* *

L'hyperplasie élastique et musculaire, qui est le premier stade des lésions artério-scléreuses, constitue un processus d'adaptation et de défense de la paroi vasculaire. Quand la tension artérielle s'élève, et surtout quand il se produit des changements rapides et fréquents de pression, les tissus élastique et musculaire s'hyperplasient comme s'hypertrophie tout organe qui fonctionne beaucoup. Quand les lésions inflammatoires ou nécrotiques ont déterminé ou ont tendance à déterminer l'affaiblissement de la paroi de l'artère, les tissus élastiques et musculaires s'hyperplasient pour maintenir l'intégrité anatomique et fonctionnelle du vaisseau.

Certains poisons sont particulièrement nocifs pour le système artériel; c'est ainsi que l'adrénaline secrétée en trop grande abondance produit des lésions nécrotiques des cellules musculaires et du tissu élastique des artères: puis survient l'hyperplasie élastique et musculaire de défense, premier stade de l'artério-sclérose.

Mais le tissu hyperplasié s'édifie dans des conditions particulières peu favorables, aussi ne tarde-t-il pas à présenter des indices de dégénérescence. Dans les grosses et les moyennes artères, les cellules musculaires et les fibres élastiques même subissent la dégénérescence graisseuse; puis surviennent d'autres transformations qui aboutissent au ramolissement des parties hyperplasiées et à leur transformation en bouillie athéromateuse.

Les parties altérées sont envahies par la calcification. Celle-ci survient soit primitivement, soit dans des foyers déjà ramollis. Elle constitue un nouveau moyen de défense de l'artère qui se laisserait distendre par le sang au niveau des parties dégénérées et ramollies, si les régions altérées dont la résistance est amoindrie n'étaient pas consolidées par l'infiltration de sels calcaires.

Dans les petites artères on trouve aussi les modifications hyperplasiques avec processus dégénératifs qui caractérisent l'artério-sclérose. Dans les fines ramifications apparaît un nouveau procédé de défense tardive: l'oblitération du vaisseau par thrombose graisseuse.

*
* *

Le processus est identique dans l'athérome expérimental. Diverses substances toxiques, et surtout l'adrénaline, possèdent la propriété de déterminer des altérations nécrotiques des éléments élastiques et musculaires de la paroi artérielle.

Mais en même temps surviennent des processus défensifs. Ceux-ci ne sont pas absolument identiques chez l'homme et chez le lapin. . Ils sont relativement imparfaits dans l'aorte du lapin, puisque ce vaisseau présente très fréquemment des dilatations anévrismales. L'hyperplasie des tissus élastiques et musculaire est inconstante. Mais chez le lapin le véritable processus défensif consiste dans la calcification qui envahit toutes les parties nécrosées et dégénérées, les renforce et les transforme en plaques rigides et résistantes. L'hyperplasie se produit plus lentement, alors que la calcification est un processus d'urgence. Cette dernière envahit souvent des portions ayant déjà subi des dilatations anévrismales; elle les fixe en quelque sorte dans leur forme pour prévenir la rupture.

Les lésions athéromateuses et artério-scléreuses peuvent donc être envisagées, aussi bien chez l'homme que chez le lapin, comme la conséquence des moyens mis en oeuvre pour assurer l'intégrité et les fonctions de la paroi des artères. Si les processus sont analogues, on comprend qu'ils ne soient pas absolument identiques dans des espèces aussi différentes que le sont l'homme et le lapin.

Pathogénie de la néphrite interstitielle des artério-cléreux. (avec M. Alexandrescu). Société de biologie, 2 juin 1906, p. 943.

Contribution à l'étude de l'artério-sclérose du rein. (avec M. Alexandrescu) Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, janvier 1907 n° 1 p. 1.

Sur la présence de la graisse dans les artères des reins et du myocarde.- Société de biologie, 14 mars 1908 p. 422.

Après la description des lésions artério-scléreuses des artères, artérioles et capillaires (épaississement, hyperplasie, etc.) vient l'exposé des rapports qui existent entre la sclérose rénale et les altérations artérielles. Il peut y avoir des lésions artério-scléreuses des grosses et des moyennes artères du rein en absence de toute néphrite interstitielle. De plus, les altérations des grosses et des moyennes artères ne commandent pas l'évolution et la disposition des lésions scléreuses.

Par contre, il y a un rapport étroit entre le degré des lésions artério-scléreuses des artérioles et des capillaires glomérulai-

res et la sclérose du rein. Les lésions de dégénérescence graisseuse offrent une importance particulière à ce point de vue; très marquées quand la sclérose est intense, elles sont, au contraire, légères quand la sclérose est minime.

Les lésions des artérioles et des capillaires glomérulaires sont la cause directe de la sclérose atrophique. Le bouquet glomérulaire ou les artérioles qui le desservent sont devenus plus ou moins imperméables au sang. Par suite, la glomérule est fonctionnellement supprimé ainsi que le tube urinifère correspondant. Celui-ci s'atrophie, dégénère; l'épithélium perd ses caractères différenciés et devient cubique; puis il finit par disparaître. En fin de compte, le tube atrophié et dégénéré, ayant perdu toute aptitude fonctionnelle, est remplacé par du tissu scléreux. La glomérule atrophié, atteint de dégénérescence hyaline, se distingue quelque temps des parties voisines, puis finit par se confondre avec le tissu conjonctif fibreux.

Envisageant la pathogénie générale du tissu de sclérose, nous avons distingué deux grandes variétés de sclérose. Certaines scléroses sont causées par l'évolution spéciale d'éléments anatomiques surajoutés aux tissus existant antérieurement. Nous désignerons cette variété de sclérose sous le nom de sclérose additionnelle ou epyphosclérose (ἐπὶ ὕφης , en plus du tissu). L'évolution des lésions se fait souvent en deux phases; l'organe atteint d'épyphosclérose s'hypertrophie d'abord, puis, dans une deuxième période, survient l'atrophie quand le tissu néoformé tend à se rétracter.

Tout autre est la genèse de la deuxième variété de sclérose. Ici le tissu pathologique n'est pas surajouté aux éléments préexistants, mais il prend la place de certaines portions détruites de l'organe. Il s'est formé une véritable cicatrice à la place des éléments nobles disparus. Nous désignerons cette variété de sclérose sous le nom de sclérose de remplacement ou antyphosclérose (ἀντὶ ὕφης à la place du tissu). L'organe sclérosé ne passe pas par une phase d'hypertrophie. L'atrophie est immédiate et primitive, causée par l'affaissement des parties de l'organe détruites, puis remplacées par du tissu de sclérose.

La néphrite insterstitielle des artério-scléreuses rentre manifestement dans la classe des antyphoscléroses.

<u>Action hypertensive de la couche corticale des capsules surrénales (avec M. Louis Bloch). Académie des sciences, 10 juin 1907.</u>

On a objecté qu'à l'exception de quelques cas récents où l'augmentation de volume de la médullaire à été constatée, toutes les observations d'hyperplasie surrénale, tant chez les athéromateux que chez les sujets atteints de néphrite avec hypertension, n'ont trait qu'à l'hypertrophie de la couche corticale.

Les extraits de substance corticale entière de glandes surrénales de cheval, ceux pratiqués avec des adénomes, avec la partie superficielle et avec la partie profonde de la substance corticale déterminent, bien que ne contenant pas d'adrénaline, une élévation considérable de la pression artérielle quand on les injecte dans les veines de l'animal.

On est donc en droit de conclure qu'il existe dans la couche corticale des capsules surrénales des substances fortement hypertensives, qui, chimiquement, sont différentes de l'adrénaline. Il y a lieu de se demander si ces substances ne sont pas destinées à former ultérieurement l'adrénaline qui se trouve en si grande quantité dans la couche médullaire.

Hypertrophie cardiaque causée par l'adrénaline et toxine typhique. Société de biologie, 12 octobre 1907, p. 285.

Les injections intraveineuses d'adrénaline déterminent l'hypertrophie cardiaque comme je l'ai signalé dès 1903. Parfois l'athérome manque et il y a cependant un gros coeur.

En injectant à des lapins des cultures stérilisées de bacilles typhiques sous la peau en même temps qu'on faisait des injections d'adrénaline dans les veines suivant la technique habituelle, nous avons obtenu une hypertrophie cardiaque énorme. A l'examen histologique, on trouvait des cellules musculaires hypertrophiées,, comme chez les animaux qui n'avaient reçu que de l'adrénaline. Mais il existait en même temps des amas de cellules musculaires dégénérées. On voyait de plus de petits îlots de tissu scléreux.

Pathogénie de certains cas d'oedème aigu du poumon. La Presse Médicale, 21 janvier 1905, n° 6, p. 41.

Sur le rôle des glandes surrénales. Discussion à propos d'une communication de M. Loederich. Société médicale des hôpitaux, 3 juillet 1908, p. 48.

Oedème aigu du poumon expérimental par injection intra-veineuse d'extraits de couche corticale de capsules surrénales. (avec M. Louis Bloch), société médicale des hopitaux, 10 juillet 1908, p. 55.

Il y a des rapports étroits entre l'hypertension artérielle, l'athérome et certains cas d'oedème aigu du poumon. Tous ces troubles sont liés à la suractivité fonctionnelle des glandes surrénales. L'oedème aigu est la conséquence de la pénétration brusque dans le sang d'une grande quantité d'adrénaline ou de substances analogues secrétées par les surrénales. En effet, l'injection intraveineuse d'un forte dose d'adrénaline détermine chez les animaux une crise typique d'oedème aigu du poumon, comme l'ont montré Bouchard et Claude.

J'ai cherché à préciser le rôle des altérations rénales dans le déterminisme de l'accident pulmonaire. La ligature des

deux uretères ou l'ablation des reins du lapin n rend pas celui-ci plus sensible au poison. ..is il est démontré par contre, que les lésions rénales retentissent sur les glandes surrénales en exagérant leur activité fonctionnelle. On comprend de cette façon que la néphrite puisse exister seule à l'origine de l'accident respiratoire aigu.

Depuis, l'hyperplasie de la couche corticale a été observée dans des cas d'oedème aigu pulmonaire terminés par la mort. Or nous avons constaté que les extraits de couche corticale de glandes surrénales déterminent l'oedeme aigu du poumon quand on les injecte à fortes doses dans les veines du lapin.

Néphrite chronique cause d'artério-sclérose. La Presse médicale, 13 avril 1907, n° 30.

S'il est bien établi que l'artério-sclérose détermine des lésions rénales, inversement les altérations des reins constituent une cause d'artério-sclérose. Deux observations, que j'ai recueillies chez un homme de 35 ans et un jeune garçon de 16 ans et demi, sont tout à fait démonstratives.

Les petits signes de l'artério-sclérose. La Presse médicale, 23 octobre 1907 p. 689.

J'ai groupé sous le nom de petits signes de l'artério-sclérose une série de symptômes précoces qui ont la valeur d'indices propres à donner l'alarme. Ces manifestations sont en rapport avec des troubles légers et variables des circulations locales.

Troubles généraux.- Moindre aptitude au travail; fatigue plus facile. Le visage exprime la lassitude. Intolérance pour l'alcool et le tabac.

Troubles vaso-moteurs.- Alternatives de pâleur et de rougeur. Face vultueuse ou pâleur inusitée. Sensation de froid.

Troubles nerveux.- Diminution de l'activité cérébrale; dyslexie. Modifications du caractère. Céphalalgie. Sensations anormales dans les membres et parésie. Névralgies et douleurs. Vertiges. Troubles du sommeil. Neurasthénie, Névrose traumatique.

Troubles de l'ouïe.

Troubles oculaires.- Troubles permanents ou passagers de la vision.

Troubles respiratoires.- Légère dyspnée d'efforts.

Epistaxis.

Oedème.

Troubles cardiaques.

Hypertension artérielle.- Si l'absence d'hypertension ne permet pas d'écarter définitivement le diagnostic d'artério-sclérose, sa présence constitue néanmoins un signe de très grande valeur.

Symptômes rénaux.

De l'angine de poitrine. Archives des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, 1908 p. 564.

Etude clinique de l'angine de poitrine. La distinction classique entre l'angina major et l'angina minor est trop absolue. Certes l'accès d'angine grave est parfois tout à fait caractéristique. Certes aussi, l'accès d'angine bénigne, quand il survient chez une hystérique avec tout le cortège des phénomènes accessoires et avec sa bruyante évolution, ne laisse non plus guère place au doute.

Mais à côté de ces faits, que de cas intermédiaires ! Il n'est pas rare, en clinique, que les phénomènes ne se présentent pas avec cette pureté. Il serait imprudent de considérer les accès comme bénins, parce qu'ils semblent se produire spontanément ou parce que la symptomatologie n'est pas calquée sur le schéma classique. Une prudente réserve s'impose dans la plupart des cas.

L'angine est la douleur de l'aorte malade. Mais pour que ce syndrome apparaisse, il faut que les lésions siègent dans la première partie de l'aorte ascendante, près de l'origine de cette artère. L'aorte malade, indolore dans les conditions habituelles, devient douloureuse sous l'influence des agents qui élèvent la pression. A ce moment un travail plus grand est demandé à l'artère dont l'élasticité est mise en jeu d'une façon plus marquée. C'est à ce moment aussi que la sensibilité douloureuse spéciale de l'aorte malade est éveillée.

Syndrome surréno-vasculaire.- Discussion à propos d'une communication de Loederich, Soc. méd. des hôpitaux, 3 juillet 1908 p.48.

Symphise cardiaque, syndrome surréno-vasculaire, anévrisme du coeur. Avec M. Paillard, soc. méd. des hôp. 29 janv. 1909 p. 148.

Le syndrome surréno-vasculaire. Paris Médical, 23 février 1911 p. 287. et journal médical français 15 décembre 1903 p. 510.

J'ai isolé en 1908 sous le nom de syndrome surréno-vasculair un syndrome anatomo-clinique constitué essentiellement par l'hyperplasie surrénale, l'artériosclérose et l'hypertrophie cardiaqu

L'hypertrophie surrénale représente le centre autour duquel se groupent l'artériosclérose et l'hypertrophie cardiaque. Les liens qui unissent ces trois termes sont d'ailleurs plus étroits. Non seulement l'hyperplasie des glandes surrénales cause l'artériosclérose et l'hypertrophie du coeur; mais ces dernières peuven déterminer l'hypertrophie des surrénales. Les rapports de cause à effet sont réversibles. Il est probable qu'une fois le syndrom constitué ses différents éléments continuent à agir les uns sur les autres.

L'hyperplasie surrénale tient sous sa dépendance trois autr manifestations qui se rattachent par suite au syndrome surréno-vasculaire; ce sont : l'hypertension artérielle, l'oedème aigu du poumon et la glycosurie.

Contribution à l'étude des réactions vasculaires. L'épreuve de la glace. (avec M.H.Paillard) Société de biologie 20 févr.1909 p. 313; et Arch. des mal. du coeur, des vaisseaux et du sang Avril 1909 p. 193.

Recherche sur les modifications parallèles, du pouls et de la pression artérielle sous l'influence d'un morceau de glace appliqué au pli du coude du même côté.

Chez les individus normaux la pression reste fixe alors que le pouls varie. Au contraire chez les artérioscléreux et surtout chez les aortiques, le pouls varie peu tandis que la pression subit des modifications marquées.

Pression systolique et diastolique. Coefficients cardio-artériels. Soc. méd. des hôp. 28 février 1908 p. 308.

Séméiologie sphygmomanométrique. Coefficients cardio-artériels. 5 Juillet 1913 p. 131.

Le premier en France, en 1908, j'ai montré l'intérêt que présente la détermination des deux pressions artérielles, la maxima et la minima. Depuis les faits que j'avais dès l'abord mis en lumière ont été confirmés par divers observateurs.

Nous avons étudié les indications cliniques que fournit l'appréciation de la pression minima, de la pression différentielle, du rapport de la pression maxima à la minima, du travail du ventricule gauche déterminé à l'aide de notre formule. Nous avons situé à leur place dans la séméiologie cardiovasculaire les renseignements que l'on obtient par cette méthode et nous leur avons attribué leur véritable valeur.

Traité de l'artériosclérose. Un volume chez J.B. Baillière et fils, novembre 1908.

Monographie où l'on trouve une étude complète de cette affection et une discussion approfondie de toutes les questions qui s'y rapportent. Cet ouvrage a été couronné par l'Académie de Médecine (prix Pierre Guzman); l'ensemble des recherches de l'auteur ur l'artériosclérose a été couronné par l'Académie des Sciences (Prix Montyon).

La première édition étant depuis longtemps épuisée, une deuxième édition est en préparation.

CHAPITRE III

RECHERCHES CARDIOLOGIQUES

La cardiologie est une des parties de la médecine qui s'est la plus modifiée dans ces dernières années grâce à l'intime collaboration de la physiologie et de la clinique. Les recherches que je poursuis depuis des années ont contribué pour une large part à l'évolution de la pathologie cardiaque.

AUSCULTATION DU POULS VEINEUX.-

L'auscultation du pouls veineux (avec M. Henri Godlewski) soc. méd. des hôpitaux, 14 Février 1913 p. 401.
et Académie de Médecine 22 juin 1915 p. 721, et la Presse médicale 22 juillet 1915 p. 262.

L'examen du pouls veineux ne pouvait se faire jusqu'à présent qu'à l'aide de la méthode graphique. La simple inspection du cou fournit bien quelques renseignements : distension plus ou moins grande des veines jugulaires, présence de mouvements de retrait de ces mêmes veines, notions qui, somme toute sont assez vagues. Mais pour obtenir quelques précisions, il fallait prendre des traces.

Malheureusement la méthode graphique nécessite une instrumentation que l'on n'a pas toujours à sa portée. Il était donc intéressant de trouver un mode d'examen plus facile à mettre en oeuvre dans toutes les circonstances.

C'est dans ce but que nous avons pensé à ausculter les veines jugulaires et nous avons trouvé ainsi un nouveau procédé d'investigation qui, sans fournir des renseignements aussi exacts et aussi certains que les tracés, donne cependant des notions que l'on n'obtient pas à l'aide des autres procédés d'investigation clinique: l'auscultation des veines jugulaires permet de se rendre compte de la succession des différentes phases de la contraction du coeur.

Cette auscultation est délicate et doit être pratiquée suivant une technique que nous avons indiquée d'une façon précise.

En se conformant à notre technique, l'auscultation jugulaire permet de percevoir le moment de la contraction auriculaire, celui de la systole des ventricules et enfin à peu près le début de la diastole; elle fait entendre en quelque sorte les accidents a, c et le sommet de v des tracés jugulaires.

C'est ainsi que l'on peut diagnostiquer la bradycardie

totale, la bradycardie par dissociation auriculaire, les extra-systoles, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire.

J. de Meyer et V. Gallemaerts, dans des recherches poursuivies à l'Institut Solvay de Bruxelles et malheureusement interrompues par la guerre, ont démontré, d'une façon élégante que telle est bien la signification des bruits perçus à l'auscultation du pouls veineux. Ces auteurs ont enregistré photographiquement, suivant la technique d'Einthoven, les bruits recueillis par un phonendoscope placé entre les deux chefs du sterno-mastoïdien en même temps qu'ils prenaient les tracés du pouls carotidien et du pouls veineux. Ils ont vu s'inscrire ainsi trois bruits correspondants aux trois soulèvements du tracé veineux.

EPREUVE DU NITRITE D'AMYLE. -

L'épreuve du nitrite d'amyle (avec M. Henri Godlewski) soc. méd. des hô. 24 janvier 1913 p. 212.

Les épreuves de l'atrophie et du nitrite d'amyle dans les bradycardies (avec M.F. Belloir) Paris Médical 4 août 1917 p. 93.

Dehio a mis à profit la propriété que possède l'atropine de suspendre passagèrement l'action cardio-inhibitrice des pneumogastriques pour préciser à l'aide de l'épreuve de l'atropine la physiologie pathologique des bradycardies. On obtient ainsi des indications cliniques de grande importance.

Constatant que les inhalations de nitrite d'amyle exervemt une action analogue sur le coeur, nous avons institué l'épreuve du nitrite d'amyle. Celle-ci présente des avantages nets sur celle de l'atropine. L'épreuve du nitrite d'amyle est plus rapide, plus constante, plus énergique; elle est donc préférable et son introduction dans la clinique représente un progrès notable.

* * *

Nous avons déterminé de plus la valeur séméiologique de ces épreuves. On admettait qu'une épreuve positive, c'est à dire déterminant l'accélération, du pouls signifie que la bradycardie est due à l'excitation du pneumogastrique. En réalité la signification d'une épreuve positive est toute différente; elle indique seulement que le vague a conservé son action tonique normale sur le myocarde. En effet, l'atropine et le nitrite d'amyle agissent sur le coeur normal.

Cette notion est très importante. Cependant les bradycardies dans lesquelles le résultat des épreuves est nettement positif sont, en règle générale, des bradycardies totales déterminées par l'excitation du vague et très exceptionnellement

des bradycardies par dissociation auriculo-ventriculaire reconnaissant la même cause. Il est possible enfin que l'action tonique du vague soit conservée même dans des cas où la bradycardie est le résultat d'un trouble myocardique, par exemple, d'un trouble toxique (digitale). En pareil cas, l'épreuve se montrerait positive bien que la bradycardie soit d'origine myocardique.

Les bradycardies dans lesquelles les épreuves sont négatives, c'est-à-dire ne déterminent pas d'accélération du pouls, sont d'origine myocardique. Ce sont, en règle générale, des bradycardies par dissociation auriculo-ventriculaire par interruption du faisseau de His, exceptionnellement des bradycardies par bloc sino-auriculaire. Ce sont aussi des bradycardies toxiques, myocardiques, survenant par exemple sous l'influence de la digitale. La localisation musculaire est alors impossible à préciser.

Dans les cas de bradycardie avec dissociation auriculo-ventriculaire complète, les épreuves déterminent souvent une légère accélération des ventricules, indiquant la persistance de connexions du pneumogastrique avec les ventricules. Peut-être pourrait-on redouter en pareil cas des crises de ralentissement extrême des ventricules par excitation du vague. Ces crises ne seraient plus à craindre quand toute connexion aussi bien nerveuse que musculaire est interrompue et que les ventricules se contractent d'une façon invariable au rythme idioventriculaire. Dans ce dernier cas, les épreuves sont absolument négatives.

Il convient de remarquer que les épreuves de l'atropine et du nitrite d'amyle fournissent des renseignements intéressants, mais non absolus, et qui n'excluent pas toute discussion. Il est donc nécessaire d'avoir recours en même temps aux autres moyens d'investigation.

ASYSTOLIE SURRENALE.

<u>L'insuffisance fonctionnelle du coeur hypertrophié. Son origine surrénale. L'asystolie surrénale.</u> (avec M. F. Belloir) Soc. médicale des hopitaux, 3 avril 1914 p. 635.

<u>L'asystolie surrénale</u>. Paris Médical 1 juillet 1916 p. 7.

Sous le nom d'asystolie d'origine surrénale ou "asystolie surrénale", nous avons décrit une variété d'insuffisance fonctionnelle du coeur hypertrophié résultant de l'insuffisance relative des glandes surrénales.

Il s'agit de malades qui ont succombé brusquement après

avoir présenté des manifestations d'insuffisance cardiaque en même temps que les divers modes d'exploration montraient que le coeur était très volumineux. A l'autopsie, le myocarde est très hypertrophié, avec les apparences d'un muscle puissant et non l'aspect flasque d'un muscle qui a cédé; les lésions constatées à ce niveau n'expliquent pas la défaillance du coeur.

C'est qu'en effet la cause des accidents ne réside pas dans le coeur lui-même, mais dans les glandes surrénales, organes dont la sécrétion est indispensable à la contraction cardiaque. Celles-ci exercent une action myotonique sur le système musculaire cardio-artériel. Par suite, l'hypertrophie cardiaque doit s'accompagner d'hyperplasie des surrénales, ces glandes étant obligées de secréter avec plus d'activité pour maintenir les contractions d'un muscle plus volumineux et plus puissant. Wiesel a observé, en effet, l'hyperplasie surrénale dans les cas d'hypertrophie cardiaque, et les recherches de cet auteur ont été confirmées par Vaquez et Aubertin, Josué et Paillard. Il se produit, en pareil cas, une sorte d'adaptation physiologique de ces glandes à l'hypertrophie du myocarde; il existe une espèce de parallélisme évolutif nécessaire entre l'hypertrophie cardiaque et l'hyperplasie surrénale.

Il était donc intéressant d'établir le rapport du poids des capsules surrénales à celui du coeur. C'est ce que nous avons fait dans 24 autopsies de malades divers, la plupart cardiaques. Nous avons constaté ainsi que le poids du coeur est en moyenne trente fois celui des deux surrénales réunies. Les chiffres extrêmes ont été 1/15 et 1/50.4. Les surrénales sont volumineuses quand le coeur est hypertrophié. Par exemple, pour un coeur de 450 grammes, nous trouvons deux capsules qui pèsent ensemble 15 grammes; pour un coeur de 710 grammes, les deux capsules ont un poids total de 28 grammes.

Dans les cas d'asystolie surrénale au contraire, le coeur est très gros et les glandes sont petites. Dans une première observation, le coeur pèse 785 grammes et les capsules 8 grammes seulement. L'indice surréno-cardiaque est de 1/98, le coeur ayant 98 fois le poids des deux surrénales réunies. L'écart est encore plus marqué chez un deuxième malade: coeur de 730 grammes et capsules de 7 grammes, l'indice est de 1/104. Dans un troisième cas, le coeur pèse 510 grammes et les capsules 9gr,2, l'indice est de 1/55. Dans une quatrième observation, le coeur est de 515 grammes, les glandes surrénales pèsent 7 grammes, l'indice est de 1/73. Le coeur manquait donc dans ces cas, de l'excitant physiologique de la contraction que lui fournissent les glandes surrénales. L'écart est d'ailleurs encore plus grand que ne semblent l'indiquer l'aspect macroscopique et le poids des glandes. En effet, une glande, même du poids normal, peut présenter des lésions qui restreignent son activité physiologique. Nous avons constaté dans les capsules de la première observation, qui pesaient 8 grammes, des lésions scléreuses étendues, et dans celles de la deuxième observation, qui pesaient 7 grammes, des altérations diverses avec une diminution considérable de la substance médullaire.

Il résulte de ces recherches que l'insuffisance cardiaque de nos malades était le résultat non pas des lésions du myocarde, mais de l'insuffisance relative des capsules surrénales qui, petites et certaines d'entre elles profondément lésées, étaient incapables de fournir l'excitant nécessaire pour les contractions du muscle cardiaque hypertrophié. C'est pourquoi nous avons proposé de désigner ces cas sous le nom d'asystolie d'origine surrénale ou asystolie surrénale.

Si nous envisageons les manifestations cliniques de l'asystolie surrénale, nous trouvons en première ligne une hypertrophie considérable du coeur, facile à constater par les divers modes d'exploration. Le coeur gauche, et principalement le ventricule, est surtout hypertrophié: cependant le coeur droit est le plus souvent également augmenté de volume, on le trouve hypertrophié et dilaté. L'hypertrophie cardiaque représente un élément essentiel du syndrome, quelle que soit d'ailleurs la cause de l'augmentation de volume du muscle cardiaque: lésions valvulaires, coeur rénal.

La pression artérielle est basse, aussi bien la pression maxima que la minima. Cet abaissement semble paradoxal si l'on considère la grande hypertrophie du coeur.

Signalons encore la ligne blanche surrénale de Sergent.

Les malades présentent souvent des troubles marqués du rythme. C'est ainsi que nous avons trouvé dans la plupart des cas, mais non toujours, de l'arythmie complète avec fibrillation auriculaire.

On observe en même temps des troubles liés à l'insuffisance cardiaque : dyspnée, congestion pulmonaire et hépatique, oedèmes. Cependant l'asthénie du coeur droit avec stase veineuse n'occupe pas en général la première place, les troubles du rythme et la dyspnée dominent dans la plupart des cas.

La digitaline n'a que peu de prise sur cette variété d'insuffisance cardiaque. Par contre, l'adrénaline et surtout les extraits surrénaux ont une action manifeste. Le traitement opothérapique se montrera surtout efficace dans les cas où le diagnostic a été porté dès le début des accidents, comme dans des observations que nous rapportons.

Les quatre malades qui nous ont servi à isoler cette entité morbide ont tous succombé. Ils sont morts de la même façon. La

terminaison a été brusque, sans agonie.

Mais depuis ces premières observations nous avons pu dépister des cas moins graves, notre attention étant attirée sur cet ordre de faits. Il est certain aussi que l'opothérapie surrénale mise en oeuvre d'une façon suffisamment précoce nous a permis d'éviter ou de retarder la terminaison fatale.

LES LOCALISATIONS CARDIAQUES.-

Les localisations cardiaques. Rapport au XVII[e] Congrès international de médecine (Londres août 1913).

La séméiologie cardiaque actuelle. Les localisations cardiaques. Actualités médicales décembre 1913, chez Baillière.

Rapporteur au Congrès international de Londres de 1913 pour la section d'anatomie, d'embryologie et de pathologie générale, j'ai choisi comme sujet les localisations cardiaques.

J'ai montré dans ce travail lèévolution des conceptions actuelles de la pathologie cardiaque. La notion des "localisations cardiaques" est une acquisition récente.

Ce qui importe en effet, c'est moins l'extension plus ou moins grande des lésions que l'atteinte de telle ou telle région du muscle cardiaque. On peut établir une comparaison à ce point de vue entre le myocarde et le système nerveux. La destruction d'une zone limitée des centres nerveux déterminera toujours une symptomatologie identique, alors que des altérations même plus étendues d'autres régions ne s'accompagneront que de peu de troubles ou ne se traduiront parfois par aucune manifestation.

Il se produit actuellement pour le coeur une évolution comparable à celle qui s'est accomplie pour le système nerveux. Au siècle dernier, Broca, Bouillaud, Charcot et son école ont déterminé les localisations du cortex. Ils se sont servis de la méthode anatomo-clinique. Les cliniciens observaient minutieusement les symptômes sur le vivant, et quand le malade venait à succomber ils repéraient à l'autopsie les régions lésées. C'est ainsi que furent établies les localisations cérébrales par l'aide réciproque de la clinique et de l'anatomie pathologique.

Toute autre a été la méthode suivie pour le coeur. Ce ne sont pas les cliniciens qui ont montré le chemin à suivre; mais ce sont les physiologistes qui ont ouvert la voie; ils ont indiqué aux pathologistes les troubles morbides à analyser et les lésions à rechercher et les médecins ont confirmé les données fournies par la physiologie.

Les physiologistes ont montré qu'on détermine tel trouble du rythme en détruisant ou en excitant telle région du coeur chez les animaux. Les médecins ont trouvé à leur tour des lésions des

parties identiques du coeur chez des sujets qui avaient présenté des symptômes analogues à ceux provoqués expérimentalement chez l'animal. C'est à l'étroite collaboration des physiologistes et des pathologistes que nous sommes redevables de la plupart des progrès accomplis en pathologie cardiaque pendant ces dernières années.

Nous avons exposé ensuite la physiologie du muscle cardiaque. Puis nous nous sommes attachés à l'étude des localisations proprement dites en montrant les troubles physiologiques que déterminent les modifications des différentes régions du coeur et en mettant en lumière les manifestations cliniques et les données fournies par les différents modes d'exploration. L'observation clinique et la mise en oeuvre des techniques spéciales (tracés, auscultation jugulaire, électrocardiographie, épreuves, etc...) permettent souvent une localisation précise des lésions ou des troubles fonctionnels du myocarde.

Notions préliminaires sur la pathologie cardiaque (leçon). Progrès médical 2 mars 1912 p. 107.

Les notions nouvelles sur le pouls veineux. La Presse Médicale 24 Juillet 1912 p. 621.

Mise au point de la question. Nous avons montré de plus comment s'établit la liaison entre les notions anciennes sur le pouls veineux et les acquisitions nouvelles.

Sur un procédé de repérage des tracés, soc. méd. des hôpitaux, 29 décembre 1911 p. 693.

Procédé à la fois simple et précis beaucoup plus pratique que celui qui était employé antérieurement.

Des crises épileptiformes et syncopales dans le pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire. Soc. méd. des Hôpitaux, 21 juillet 1911 p. 135.

Remarques sur le rythme auriculaire dans les cas de pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire. Soc. méd. des hôp. 21 juillet 1911 p. 139.

Sur l'action des nerfs du faisceau de His émanant du pneumogastrique. Soc. méd. des hôp. 17 janvier 1913 p. 127.

Un cas de dissociation auriculo-ventriculaire complète; influence des exercices musculaires (avec M. H. Godlewsky) Soc. méd. des hop. 2 mai 1913 p. 887.

Il était admis que le pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire évolue en deux phases : une première phase pendant laquelle la dissociation est incomplète et où surviennent des accès de ralentissement ventriculaire occasionnant des crises nerveuses; une deuxième phase où il n'y a plus d'accidents nerveux; la dissociation est alors complète et le pouls se maintient aux environs de 30 à la minute.

En réalité les accidents nerveux par ralentissement ventriculaire ou même la mort subite par arrêt des ventricules sont loin d'être exceptionnels dans les cas de dissociation complète, comme je l'ai observé dans trois cas (loco citato et in localisations cardiaques).

*
* *

Fait curieux, j'ai constaté dans des cas personnels et en repérant les tracés provenant de différents auteurs, que le rythme auriculaire est ralenti dans les cas de pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire.

*
* *

J'ai attiré l'attention sur l'importance pathologique des rameaux du pneumogastrique qui suivent la voie du faisceau de His, rameaux dont Léon Frédéricq a démontré l'existence par ses expériences de physiologie.

Ces nerfs exercent une action inhibitrice sur ces ventricules.

Les lésions de la région du faisceau de His peuvent détruire la totalité de celui-ci avec les nerfs qui le traversent.

Mais dans d'autres cas, les altérations portent plus ou moins sur l'un ou l'autre de ces éléments, créant une dissociation auriculo-ventriculaire plus ou moins complète, et supprimant plus ou moins l'action inhibitrice des pneumogastriques.

Dans les cas de blocage complet avec crises de ralentissement que j'ai signalés, le faisceau musculaire de transmission est détruit tandis que les branches inhibitrices du pneumogastrique qui traversent le faisceau de His sont plus ou moins conservées (loco citato et in Localisations cardiaques; voir aussi Epreuves de l'atropine et du nitrite d'amyle).

*
* *

Nous avons observé un cas de pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire complète, dans lequel les exercices physiques et l'excitation du grand sympathique qui en résulte déterminaient un rétablissement passager de la conductibilité du faisceau de His.

Voici les conclusions de ce travail :

Nos recherches montrent qu'il faut tenir compte de l'influence du grand sympathique dans les cas de dissociation auriculo-ventriculaire. Elle est ici encore inverse de celle du pneumogastrique.

L'excitation de ce dernier nerf augmente la dissociation, ou peut même la créer d'emblée, elle exerce une action inhibitrice sur la conductibilité du faisceau de His. Au contraire l'excitation du grand sympathique favorise les fonctions conductrices de ce faisceau et peut même les rétablir quand elles sont suspendues par des lésions matérielles, à condition, bien entendu, que ces altérations ne dépassent pas un certain degré.

Rétrécissement mitral; tachyarythmie auriculaire et ventriculaire avec dissociation auriculo-ventriculaire; action de la digitale. (avec M. Paul Chevallier). Soc. méd. des hôp. 29 décembre 1911, p. 681.

Premier cas de cette variété d'arythmie dont un certain nombre d'observations ont été publiées depuis.

Nous avons mis en lumière l'action curieuse de la digitaline; celle-ci ralentit d'abord les ventricules, le rythme auriculaire s'accélérant même; puis les oreillettes se ralentissent à leur tour, mais en même temps apparait de la fibrillation auriculaire.

Rétrécissement mitral avec crises de tachycardie paroxystique (avec M. Paul Chevallier), soc. méd. des hôp. 8 mars 1912 p. 285.

Maladie mitrale; tachycardie poroxystique; bradycardie intercalaire (avec M. Paul Chevallier) soc. méd. des hôp. 22 mars 1912, p. 352.

Le premier de ces malades a présenté successivement des crises tachycardie paroxystique avec fibrillation des oreillettes et des crises de tachycardie paroxystique à point de départ auriculaire. Dans l'intervalle des crises le coeur était au contraire ralenti.

Dans la deuxième observation il s'agissait d'un cas de tachycardie paroxystique d'origine auriculaire, mais le malade présentait une accélération extrême de la respiration: on comptait 75 à 78 respirations à la minute. Il y avait tachycardie paroxystique avec tachypnée.

Or la dyspnée précoce ne fait pas partie du tableau de la tachycardie paroxystique telle qu'elle est décrite par M. Bouveret. La dyspnée s'observerait il est vrai, dans certains accès prolongés, mais elle surviendrait tardivement et serait sous la dépendance de l'insuffisance cardiaque.

Crises extrasystoliques provoquées par les exercices physiques chez un soldat présentant des lésions multiples des nerfs craniens (avec M. Jean Heitz) Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang sept. 1915 p. 281.

Les crises extrasystoliques présentées par ce blessé paraissent être sous la dépendance de l'excitabilité exagérée des pneumogastriques. En effet le nitrite d'amyle coupe la crise; l'atropine la réduit; or ces deux agents suspendent l'action de la dixième paire. Par contre la compression oculaire qui accroit l'action des pneumogastriques allonge la crise.

De plus, c'est le pneumogastrique gauche (côté de la blessure) qui est surtout en cause. Des travaux récents ont montré en effet que le vague gauche agit surtout sur le noeud supraventriculaire de Tawara et le droit sur le noeud du sinus. Or les extrasystoles présentées par le blessé ont à peu près exclusivement pour point de départ le noeud de Tawara et la partie supérieure des ventricules.

Arythmie complète avec fibrillation auriculaire; action de la digitale (avec M. Paul Chevallier) Soc. méd. des hôp. 24 mai 1912 p. 662.

Etude d'un certain nombre de cas d'arythmie complète avec fibrillation auriculaire. Nous avons proposé de désigner ce trouble du rythme sous le nom d'arythmie complète aujourd'hui admis de tous et plus exact que celui d'arythmie perpétuelle employé autrefois.

En effet, l'arythmie complète peut être passagère.

Sous l'influence de la digitale les ventricules se ralentissent sans modification de la fibrillation auriculaire.Cependant chez un malade sur cinq, nous avons vu disparaître l'arythmie complète par la digitale.

Bigéminie cardiaque avec dissociation auriculo-ventriculaire d'origine digitalique (avec M. Henri Godlewski) soc. méd. des hop. 27 déc. 1912 p. 887.

Contribution à l'étude du ralentissement digitalique du pouls (avec M. F. Belloir) Soc. de biologie 7 juin 1913 p. 1218.

Pression artérielle et digitaline (avec . Henri Godlewski) Soc. méd. des hôp. 8 nov. 1912 p. 480.

Les faits semblaient établir que la digitale et les médicaments du même groupe ne déterminent chez l'homme un blocage plus ou moins complet du coeur que dans les cas où le faisceau de His est déjà lésé. Il n'en est rien puisque notre malade a présenté une dissociation complète après l'administration de digitaline alors que des tracés antérieurs avaient montré l'intégrité du faisceau de His. Il existe une observation analogue de Davenport Windle.

*
* *

Chez les sujets présentant de la bradycardie digitalique, nous avons trouvé les épreuves du nitrite d'amyle et de l'atropine tantôt négatives, tantôt positives. Nous avions conclu que ce médicament agit tantôt sur le vague tantôt sur le myocarde. Nous pensons actuellement que l'action de la digitale porte sur le myocarde, avec conservation ou non de l'influence du pneumogastrique.

*
* *

Nous avons démontré que la digitaline, aux doses thérapeutiques même fortes et prolongées, ne détermine aucune modification de la pression artérielle.

Cependant il semble qu'il faille ajouter un correctif à cette formule pour les malades dont le coeur est insuffisant. Chez les asystoliques, la digitale parait souvent relever la pression en rendant au muscle cardiaque son énergie défaillante. Le retour à la pression antérieure est en pareil cas la conséquence directe de l'amélioration de l'état asystolique.

Autre conséquence pratique: il ne faut pas se laisser arrêter dans l'usage de la digitaline par la crainte de l'hypertension artérielle.

La myocardite rhumatismale. La Clinique 18 avril 1913 p. 242.

L'attention ne s'était guère portée, avant notre travail, sur la myocardite rhumatismale. Les altérations du myocarde ont pourtant une influence prépondérante sur l'évolution et sur le pronostic des cardiopathies rhumatismales.

Le salicylate de soude dans les cardiopathies rhumatismales. Paris Médical 1 nov. 1913 p. 506.

Les poussées rhumatismales dans les cardiopathies chroniques (en collaboration avec M.M. M.Parturier et A. Berrut). La Presse Médicale - à l'impressiom.

Tous les accidents cardiaques qui relèvent de l'infection rhumatismale, qu'ils s'accompagnent ou non de manifestations articulaires sont justiciables de la médication antirhumatismale.

C'est ainsi que le rhumatisme peut toucher le coeur d'emblée sans localisations articulaires.

Au cours des cardiopathies rhumatismales chroniques on peut voir survenir des poussées rhumatismales, qui affectent des aspects cliniques variés: nouvelle crise rhumatismale compàète, crise aveo apparition tardive des manifestations articulaires, rhumatisme musculaire, poussée ayant les apparences de la grippe ou de l'embarras gastrique ou d'une bronchite, crises d'arythmie extrasystoliquè, de tachycardie paroxystique ou de fibrillation auriculaire, crises d'asystolie qui présentent cette particularité de s'accompagner de fièvre et qui ne sont en réalité que des poussées rhumatismales portant sur le myocarde de sujets déjà atteints d'affections cardiaques. J'ai donné à cette dernière variété de poussées rhumatismales le nom d'asystolie rhumatismale ou d'asystolie fébrile.

Dans tous ces cas il faudra mettre en oeuvre le traitement par le salicylate de soude ou les succédanés de ce médicament. Le traitement sera énergique et prolongé.

Dans certaines formes s'accompagnant d'insuffisance cardiaque comme dans l'asystolie fébrile, il faut associer le traitement par la digitale à celui par le salicylate de soude.

Dans d'autres cas, quand l'insuffisance cardiaque reste au second plan, on commencera par administrer le salicylate de soude. Si, après quelques jours de ce traitement, l'asthénie cardiaque persiste, il y aura lieu de donner en même temps de la digitale à doses suffisantes et suffisamment prolongées.

Myocardites chroniques (avec M. H. Paillard) Paris médical 18 avril 1914 p. 496.

Les notions sur les myocardites doivent être passées au crible d'une critique sévère. On a souvent établi une confusion regrettable entre la myocardite et l'hypertrophie cardiaque.

Distinction entre la sclérose de remplacement ou antyphosclérose et la sclérose additionnelle ou épyphosolérose (Josué). Scléroses mixtes où les deux variétés sont combinées.

Nous avons classé la symptomatologie en trois groupes: 1° manifestations résultant des modifications de l'énergie fonctionnelle du coeur; 2° Modifications de volume; 3° Modifications de rythme.

Maladies de l'appareil circulatoire (avec M. H. Paillard) Précis de pathologie interne, collection Gilbert Fournier, 30 mai 1914.

On trouve exposées dans ce traité, à la fois les notions depuis longtemps admises et les acquisitions récentes de la cardiologie. Nombre de chapitres sont complètement nouveaux et quelques uns du fait même de mes recherches.

Souffles cardiaques. Aptitude militaire. Paris médical 15 Avril 1916 p. 379.

Signification et diagnostic des souffles cardiaques; leur valeur séméiologique au point de vue de l'aptitude militaire.

Note sur l'instrumentation et la technique de la téléradiographie du coeur et de l'aorte (avec MM. L. Delherm et A. Laquerrière). Journal de radiologie et d'électrologie juin 1914 p. 305.

Dispositif pour la téléradiographie; plateforme tournante pour l'examen dans les positions obliques.

De l'utilité des examens répétés de la pression artérielle. (avec M. H. Godlewski) Soc. méd. des hôp. 15 novembre 1912 p.513

La pression artérielle surtout les artérioscléreux hypertendus n'est pas immuable mais présente des variations notables d'un moment à un autre. Il est donc utile de procéder à des examens répétés.

Contribution à l'étude de l'urée du sang et de la constante d'Ambard chez les cardiaques (avec M. F. Belloir) Soc. méd. des Hôp. 24 oct. 193 p. 401

Signification de l'azotémie chez les cardiaques (avec M.H.Parturier). La Presse Médicale 3 mai 1917 n° 25 p. 249.

L'azotémie des asystoliques, son pronostic, son traitement. (avec M.H. Parturier) Soc. méd. des hôp. 14 déc. 1917 p. 1244.

On peut observer au cours de l'asystolie une azotémie par oligurie, sans atteinte rénale. Pendant la période d'oligurie, la constante d'Ambard ne donne aucune précision sur la capacité fonctionnelle des reins. Après la polyurie libératrice, le taux de l'urée sanguine et de la constante reviennent à la normale.

Dans les cas où les reins sont altérés, on constate aussi de l'azotémie par oligurie. La polyurie digitalique entraîne également une diminution de l'urée du sang, mais la quantité d'urée se maintient au-dessus de la normale et surtout la constante reste élevée. De plus, on observe souvent chez ces malades des phases d'augmentation de l'azotémie par oligurie relative. Des examens répétés sont donc utiles pour obtenir des notions exactes sur le degré d'altération des reins.

On observe de l'oligurie sans azotémie chez les asystoliques qui présentent une diminution notable de la fonction uréogénétique du foie.

Quand la diurèse s'est établie, le taux d'urée du sang s'abaisse encore. A ce moment, deux éventualités sont possibles: tantôt la constante est normale, ce qui dénote l'intégrité de la fonction uréo-excrétoire des reins; tantôt la constante est élevée, ce qui permet de conclure que les reins sont altérés.

La diminution de l'urée sanguine est un indice d'atteinte du foie. La coïncidence d'un faible taux d'urée dans le sang avec une constante élevée est un indice d'atteinte simultanée du foie et des reins.

Il convient enfin de remarquer que l'azotémie par oligurie peut apparaître dans nombre d'états morbides. Maintes azotémies passagères ou augmentations d'azotémie, survenant au cours d'affections rénales, de maladies infectieuses, etc., ne reconnaissent pas d'autre cause. Mais les cardiaques y sont particulièrement prédisposés. L'oligurie est une conséquence directe de la défaillance du muscle cardiaque.

La constatation de quantités exagérées d'urée dans le sang n'empêchera donc pas de donner la digitale et de la prescrire à doses suffisantes.

Après la polyurie digitalique on verra l'urée et la constante revenir à leur chiffre normal si les reins sont indemnes. Dans les cas où les reins sont altérés on assistera à la disparition de l'élément d'aggravation résultant de l'asthénie du coeur (augmentation de l'azotémie par oligurie réelle ou relative etc.) Que les reins soient normaux ou non, on obtiendra une amélioration manifeste par le traitement digitalique énergique et bien conduit. En présence d'un malade en asystolie, l'indication essentielle est de remédier à la défaillance du coeur. On n'hésitera pas à mettre en oeuvre le traitement même dans les cas où le dosage de l'urée dans le sang montre une azotémie marquée.

Somme toute, nos recherches confirment, mais avec plus de précision, la doctrine clinique traditionnelle qu'il faut avant tout faire uriner les cardiaques asystoliques.

CHAPITRE IV

RECHERCHES DIVERSES ANATOMO-PATHOLOGIQUES, CLINIQUES, THERAPEUTIQUES.

SANG

Recherches sur la viscosité du sang humain (avec M. M. Parturier) soc. de biol. 6 mai 1916 p. 371 et Aannales de Médecine Tome III n° 4. p. 343 juillet août 1916.

I.- Il est indispensable de rendre le sang incoagulable pour mesurer la viscosité sanguine. En effet, la viscosité augmente aussitôt que le sang est sorti des vaisseaux, longtemps avant la coagulation.

Toutes les mesures viscosimétriques portant sur du sang coagulable sont entachées d'erreur. On ne peut donc tenir aucun compte des travaux cliniques qu'on a voulu édifier sur cette base défectueuse.

Le citrate de soude est le meilleur des anticoagulants, il est préférable à l'hirudine dont l'action est incomplète et n'empêche pas les modifications précoces de la viscosite.

II.- Il existe un certain parallélisme entre la viscosité du sang et le nombre des globules rouges. La concordance devient plus nette lorsqu'on envisage non plus le nombre, mais le volume global des hématies H mesuré à l'aide de l'hématocrite. Mais on constate encore des divergences dont les constations suivantes donnent l'explication.

III.- Il y a lieu de distinguer la viscosité totale du sang V, la viscosité plasmatique vp et la viscosité globulaire ou action viscosante des globules vg.

IV.- La viscosité plasmatique vp présente des variations peu considérables (de 1,5 à 2,2), mais ces variations ont une influence considérable sur la viscosité totale en modifiant l'action viscosante des globules.

V.- La viscosité totale V offre des écarts beaucoup plus considérables; c'est à l'action des globules rouges qu'est dû l'écart entre V et vp; d'où la conclusion que V - vp = vg.

VI.- Les globules rouges n'ont pas une action régulièrement progressive. Si on ajoute des globules rouges à du plasma, les premiers globules rouges plongés dans le plasma ont une action viscosante peu considérable. L'action viscosante des hématies devient de plus en plus marquée au fur et à mesure des additions successives; mais seulement jusqu'à une certaine limite à partir de laquelle la progression devient régulière.

VII.- La viscosité plasmatique a une double influence sur la viscosité totale. D'une part, à mesure que la viscosité devient plus élevée, le point de départ à partir duquel agissent les globules rouges est lui-même plus élevé. D'autre part, la viscosité plasmatique exerce une influence directe sur la viscosité globulaire. En effet, l'action viscosante des globules rouges est plus marquée dans un milieu plus visqueux. En un mot, l'addition d'une même quantité d'hématies à deux plasmas de viscosité différente, détermine une augmentation plus grande de viscosité dans le plasma le plus visqueux.

VIII.- L'influence de la viscosité plasmatique et des globules rouges sur la viscosité totale suit les mêmes lois chez les sujets normaux et dans les cas pathologiques.

Fixation des préparations du sang par le chloroforme. Société de biologie, 15 juin 1901 p. 642.

Le chloroforme est un excellent fixateur pour les préparations de sang. Après avoir été traités par ce réactif, les éléments cellulaires du sang se colorent d'une façon parfaite par le triacide d'Ehrlich, l'éosine-orange-hématéine, la thionine, etc. La fixation par le chloroforme à l'avantage d'être très simple et très facile à réaliser; elle permet d'obtenir, notamment à l'aide du triacide, des préparations plus belles et plus nettes que par le procédé classique (Chaleur sèche à 110°).

Voici comment on procède. Le sang est d'abord étalé sur la lame de verre avec une baguette de verre ou une seconde lame rodée, puis rapidement séché par agitation à l'air. On plonge la lame enduite de sang pendant deux minutes environ dans un vase contenant du chloroforme: on retire la lame, on l'égoutte, puis on la laisse sécher à l'air. On peut aussi verser directement le liquide fixateur sur la lame, le laisser deux minutes en contact avec la préparation, enlever ensuite le chloroforme et laisser sécher. Il n'y a aucun inconvénient à prolonger le contact du sang avec le chloroforme au delà de deux minutes. Il faut avoir soin de ne pas laver à l'eau avant de faire agir le réactif colorant.

Formule hémoleucocytaire de quelques maladies infectieuses (Erysipèle, pneumonie, fièvre typhoïde, rougeole, ~~scarlatine~~, variole). Gazette des hôpitaux, 15 décembre 1900.

Revue générale sur la question.

Les oscillations leucocytaires chez les tuberculeux. (avec M. Halbron) soc. méd. des hôp. 30 oct. 1903 p. 1126.

En s'astreignant à faire des numérations plusieurs fois par jour ou même tous les jours chez les tuberculeux, on note des oscillations considérables du nombre des globules blancs.

Septicémie à tétragènes (avec M. Lian) Société médicale des hôpitaux 23 février 1906 p. 188.

Après une période de troubles génitaux, la malade a présenté une pleurésie double avec troubles généraux graves. Les accidents étaient liés à la présence du tétragène, qui a été retrouvé dans le sang et dans les épanchements pleuraux.

Notre tétragène s'écartait par quelques caractères du microbe vulgaire. Il était agglutiné au 1/100 par le sérum, au 1/75 par le liquide pleural. Un échantillon de tétragène vulgaire était agglutiné au 1/50 et le Micrococcus tetragenes ruber de Roger et Trémolières au 1/100, par le sérum de la malade.

Les symptômes menaçants que présentait la malade se sont rapidement amendés à la suite de deux injections intraveineuses de collargol.

SYSTEME NERVEUX.

Un cas de rhumatisme cérébral avec examen anatomo-pathologique. (avec M. Salomon). Soc. méd. des hôp. 16 oct. 1903 p. 1058.

Première observation de rhumatisme cérébral avec étude anatomo-pathologique complète.

Deux cas de méningite tuberculeuse de l'adulte. Particularités cliniques. Lésions des cellules nerveuses (avec M. Salomon) soc. méd. des hôp. 30 oct. 1903 p. 1133.

Etude des lésions de cellules nerveuses dans 2 cas de méningite tuberculeuse.

Un cas de paralysie ascendante aiguë (avec M. le Professeur G.H. Roger). La Presse médicale, 27 juillet 1898 n° 62 p. 44.

Cette observation, publiée avec M. le Professeur Roger, concerne un malade qui succomba en douze jours à une paralysie ascendante aiguë. L'affection avait évolué suivant le type clinique décrit par Landry. L'examen histologique de la moelle nous a permis de constater, à l'aide de la méthode de Nissl, des lésions profondes et étendues des cellules de la substance grise, surtout marquées au niveau du renflement lombaire (migration du noyau, modification des réactions colorantes, puis disparition de celui-ci; chromatolyse, vacuolisation du protoplasma, etc.).

Les ensemencements pratiqués avec du sang recueilli dans le coeur nous ont donné du pneumocoque pur. Les cultures de ce microbe inoculées à des lapins ont produit plusieurs fois des troubles paralytiques.

"Il semble donc qu'après avoir provoqué une première fois

des manifestations médullaires, le microbe ait acquis une sorte d nocivité éléctive pour le système nerveux. Si, le plus souvent, l'état de l'organisme envahi commande les localisations microbiennes, il est probable que, dans certaines circonstances, le germe peut posséder ou acquérir une affinité spéciale pour un tissu. On comprend ainsi que des bactéries banales, telles que le streptocoque, le pneumocoque, le staphylocoque ou le colibacille, ayant pris l'habitude de se localiser sur une partie de l'économie, puissent, en se transmettant par contagion, produire, chez une série d'individus, des affections analogues. »

Telles sont les considérations que nous exposions à la suite de cette observation publiée en juillet 1898. Nous sommes donc les premiers à avoir mis en lumière, en partant de faits cliniques et en nous appuyant sur des recherches expérimentales, cette sorte de nocivité élective que peuvent acquérir les microbes. Ces constatations nous font comprendre que des affections à streptocoques, par exemple, se transmettent souvent à plusieurs individus sous xla même forme.

VEINE PORTE.-

Thrombophlébite de la veine porte et des veines mésaraïques. Nécrose hémorragique d'une anse d'intestin (avec le docteur Edgar Hirtz). Société médicale des hôpitaux, 13 juillet 1900, p. 872.

Cette observation concerne une malade âgée de 33 ans, entrée à l'hôpital avec une ascite abondante s'accompagnant de circulation collatérale; le foie est de volume normal, la rate est grosse. On ne note pas d'alcoolisme antérieur. L'affection a débuté trois semaines auparavant par l'acite et des douleurs lombaires et dorsales survenant par accès prolongés. Trois jours après son entrée, la malade vomit, des douleurs abdominales violentes font leur apparition, en même temps que le facies devient péritonal; trente-six heures plus tard, la malade succombe dans le coma.

A l'autopsie, on constate que la veine porte est oblitérée par une phlébite adhésive ancienne. Sur une étendue de plus de 50 centimètres, l'intestin grêle, rigide et épaissi, présente une coloration rouge vineux. Le péritoine qui le recouvre est seulement un peu dépoli. Dans la cavité de l'intestin, on trouve une certaine quantité de sang rouge fluide. Les tuniques intestinales ont atteint plus d'un centimètre d'épaisseur; elles sont fermes à la coupe, qui apparaît rouge avec quelques îlots blanchâtres. Le mésentère voisin, très épaissi, contient des veines thrombosées. A l'examen microscopique on voit les éléments anatomiques nécrosés et les couches infiltrées de globules rouges.

Les cas analogues sont peu nombreux (observations de Chuquet, Leduc, Dreyfous, Straus, Pilliet, Péron et Beaussenat, Barth); la lésion a toujours été une découverte d'autopsie.

En comparant les observations, nous avons constaté qu'elles présentent des traits communs, le diagnostic est donc possible.

La douleur ne manque jamais: plus ou moins violente, elle survient par accès spontanés et elle est réveillée par la palpation du ventre; elle irradie dans les reins et dans les lombes; parfois elle siège à la région épigastrique et s'étend dans les hypochondres. Quand la thrombose porte se produit au cours d'une affection hépatique, la douleur vient se surajouter aux autres signes présentés par le malade. Dans d'autre cas, la douleur domine tout le tableau clinique, et l'on songe à une appendicite, à des coliques hépatiques, à l'occlusion intestinale; dans ces conditions, l'intervention chirurgicale a été discutée et même tentée.

Dans tous les cas où l'oblitération veineuse semble primitive, les malades sont morts au milieu de ce que nous appelons le syndrome terminal. Brusquement on voir survenir des douleurs violentes dans le ventre, quelquefois avec sensation de déchirure; en même temps le malade vomit, les traits se tirent, on se croirait en présence d'une péritonite. L'apparition de ce syndrome, après une période de phénomènes douloureux de deux à trois semaines, devra faire songer à la nécrose hémorragique de l'intestin par oblitération veineuse.

Ces curieux accidents ne semblent pas devoir être attribués à l'infection péritonale. En effet, le liquide recueilli dans le péritoine ne contenait pas de microbes, dans le cas de Péron et Beaussenat. De plus, si l'on étudie la distribution des germes dans les coupes de l'intestin nécrosé colorées par la thionine, on voit les microbes très abondants dans la partie interne, devenir moins nombreux, puis disparaître à mesure qu'on approche du revêtement péritonéal.

FOIE

Ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie (avec M. le docteur Létienne). Société anatomique, 31 janvier 1896 p. 101, et la Presse médicale, 30 mai 1896 p. 257.

Dans cette observation publiée avec M. le docteur Létienne, nous relatons l'histoire d'une femme de vingt-trois ans qui, à la suite d'une vive contrariété, est atteinte d'un embarras gastrique, bientôt compliqué d'un ictère variable d'intensité, avec des intermittences de coloration légère et de décoloration des matières fécales. Après vingt-cinq jours d'ictère constant, elle est prise brusquement d'attaques convulsives et meurt dans le coma en trente six heures. La température est restée à 37°.

A l'autopsie, le foie pèse 600 grammes et présente l'aspect caractéristique de l'atrophie jaune aiguë. Les lésions cellulaires avec dislocation de la travée hépatique atteignant une intensité extrême. Les conduits billiaires perméables présentent des

lésions ecchymotiques indiquant la voie suivie par l'infection. La bile, très modifiée, contient du streptocoque à l'état de pureté.

Cette observation met en lumière l'influence, déjà signalée par les auteurs, des causes morales sur l'éclosion des accidents hépatiques. Elle démontre, d'autre part, que l'ictère grave peut être primitif, puisque nous n'avons trouvé chez notre malade, aucune intoxication, ni aucune altération hépatique antérieure.

Enfin, ce cas d'ictère grave ne s'accompagnait pas d'hyperthermie, quoiqu'il fût causé par le streptocoque; ce fait est en contradiction avec les conclusions de Hanot et Boix, puisque d'après ces auteurs, l'ictère grave streptococcique est toujours hyperthermique.

PANCREAS

Syndrome adbominal suraigu au cours d'une endocardite infectieuse latente avec abcès du pancréas (avec M. E. Velter). Société médicale des hôpitaux, 21 janvier 1910 p. 13. -

Un homme de 22 ans est pris brusquement d'une douleur atroce localisée sur la ligne médiane de l'abdomen au-dessus de l'ombilic, avec facies péritonéal et vomissements, sans ballonnement du ventre. Le foie est augmenté de volume. Le pouls est faible, régulier et rapide; il y a 124 pulsations pour une température de 38°,1. Les vomissement cessent le lendemain, en même temps qu'apparaît un ictère aveo décoloration des matières fécales. Cependant l'état du malade ne cesse de s'aggraver; la température atteint et dépasse 40, les phénomènes abdominaux persistent avec les mêmes caractères. Le malade succombe le troisième jour de la maladie.

On trouve à l'autopsie trois abcès, chacun du volume d'une noisette, dans la tête du pancréas. Le reste de la glande est sclérose, mais les cellules sont relativement conservées. Les ganglions lymphatiques tuméfiés compriment le cholédoque. Le foie présente des lésions cellulaires profondes avec dislocation de la travée. Il existe, de plus, une ulcération nécrotique de la valvule mitrale.

On peut se demander si l'on ne doit pas attribuer les symptômes abdominaux à la compression du plexus solaire par les ganglions lymphatiques tuméfiés.

On constate, de plus, des embolies de staphylocoques dans les organes. Les microbes remplissent artérioles & capillaires, mais fait curieux, ils n'ont déterminé aucune réaction des tissus voisins. Il n'y a pas trace d'apport leucocytaire ni de prolifération des éléments fixes. On ne constate aucun effort pour lutter contre les germes et les détruire. Notre cas est à rapprocher de ceux où on a trouvé des microbes dans le liquide céphalo-rachidien, sans éléments cellulaires, par conséquent sans réaction méningée.

APPAREIL RESPIRATOIRE

Un cas de bronchite pseudo-membraneuse ou mieux, mucoemembraneuse chronique (avec M. E. Paillard) soc. méd. des hôp. 6 juillet 1909.

Il s'agit d'une malade atteinte de bronchite pseudo-membraneuse chronique. Les membranes qu'elle expectore au milieu d'un syndrome clinique caractéristique sont constituées par de la mucine coagulée. Le nom de bronchite muco-membraneuse conviendrait donc à ce cas. La coagulation de la mucine est liée à la présence dans des bronches d'un ferment coagulant ou mucinase trop actif. La malade a présenté de plus, à un moment donné, des productions muco-membraneuses dans les selles. Nous avons trouvé, en outre de la mucinase dans le sang. Il semble donc que nous avons affaire à un trouble général de l'élaboration de ce ferment.

L'ÉPREUVE DU VÉSICATOIRE.

L'épreuve du vésicatoire (avec M. le Professeur G.H. Roger, Société médicale des hôpitaux, mai 1901 p. 642.

L'étude histologique du liquide contenu dans la phlyctène déterminée par un vésicatoire établit que cette sérosité tient en suspension un assez grand nombre de cellules. Chez l'homme normal on trouve une forte proportion de polynucléaires éosinophiles. Chez les individus atteints de maladies infectieuses, ces cellules sont peu nombreuses, ou font complètement défaut. Elles reparaissent si l'organisme prend le dessus et triomphe de l'infection. L'épreuve du vésicatoire fournit donc de précieuses indications sur l'intensité de l'imprégnation toxi-infectieuse et sur le mode de réaction des organes hématopoiétiques. On conçoit quel parti on peut tirer de ces renseignements au point de vue du diagnostic et surtout du pronostic.

THÉRAPEUTIQUE.

Traitement des hémorrhagies intestinales par le chlorhydrate d'émétine. (avec M.F. Belloir) Soc. méd. des hôp. 30 janv. 1914 p. 149.

Nous avons montré dans ce travail que les injections hypodermiques de chlorhydrate d'émétine donnent de bons résultats dans les hémorrhagies intestinales (fièvre typhoïde, cirrhose hépatique).

Remarques sur l'emploi de l'adrénaline en thérapeutique. Société médicale des hôpitaux, 29 décembre 1905 p. 1063.

Sur l'emploi thérapeutique de l'adrénaline. Société médicale des hôpitaux, 21 mai 1909 p. 961.

Remarques sur l'emploi de l'adrénaline en thérapeutique. La Presse médicale, 5 mars 1910 n° 19.

Influence de l'adrénaline sur le pouvoir opsonique (avec M. H. Paillard) Société de biologie, 16 avril 1910 p. 657.

Influence des extraits de capsules surrénales sur le pouvoir opsonique (avec M. H. Paillard) Société de biologie, 25 avril 1910 p. 698.

Traitement de l'insuffisance surrénale. Paris médical 6 janvier 1917 n° 1 p. 13.

Nous avons précisé les doses, les voies d'administration, les contre-indications de l'adrénaline, en nous appuyant sur des recherches expérimentales et cliniques

Les résultats thérapeutiques ont été particulièrement favorables dans l'asthénie cardiaque des typhiques à l'aide des injections hypodermiques d'eau salée physiologique adrénalinée (1 milligramme d'adrénaline dans 250 à 500 centimètres cubes de sérum artificiel. Il y a avantage à ajouter un centigramme de novocaïne pour supprimer la douleur.

Nous avons étudié de plus, l'influence de l'adrénaline et des extraits surrénaux sur le pouvoir opsonique. Il résulte de l'ensemble des recherches que nous avons poursuivies sur ce sujet que les indices obtenus avec l'adrénaline et avec les différents extraits surrénaux (extraits de substance corticale, de substance médullaire et extrait total) s'écartent peu de l'unité.

On peut donc utiliser l'adrénaline et les extraits surrénaux pour relever l'énergie de l'appareil cardio-vasculaire dans les maladies infectieuses, sans risquer de nuire aux propriétés opsoniques du plasma.

CHAPITRE V

RECHERCHES EXPERIMENTALES DIVERSES .-

X

RECHERCHES EXPERIMENTALES SUR L'APPENDICITE

Appendicite expérimentale (avec M. le Professeur G.H. Roger) Société médicale des hôpitaux, 31 janvier 1896 p. 79.

Recherches expérimentales sur l'appendicite (avec M. le Professeur G.H. Roger). Revue de médecine, 20 juin 1896 p. 433.

Appendicite expérimentales par infection sanguine. Société de biologie, 13 mars 1897 p. 280.

On sait que deux opinions, trop exclusives l'une et l'autre, sont en présence. Certains admettent que l'appendicite est toujours la conséquence de l'oblitération de la lumière de l'appendice iléo-caecal et de la formation d'un vase clos. En opposition avec cette théorie, défendue par M. le professeur Dieulafoy, se trouve celle des auteurs qui admettent qu'il s'agit toujours d'une inflammation de la paroi de cet intestin, portant surtout sur les follicules lymphoïdes qui s'y trouvent. Nos recherches expérimentales démontrent que les deux processus s'observent. Si l'on peut déterminer des appendicites expérimentales en liant l'appendice comme je l'ai fait avec M. le professeur G.H. Roger, il est possible aussi d'observer des lésions appendiculaires à la suite d'injections de microbes dans les veines.

Avant d'aborder ces expériences, nous avons décrit la disposition anatomique et la structure histologique du caecum et de l'appendice chez le lapin.

Nos recherches ont porté aussi sur la physiologie de l'appendice.

Dans le but d'étudier le liquide de l'appendice, j'ai pratiqué avec M. le Professeur Roger, des fistules appendiculaires sur un certain nombre de lapins. Nous avons obtenu ainsi, en vingt-quatre heures, 15 à 20 centimètres cubes d'un liquide clair, visqueux, alcalin. Ce liquide n'agit ni sur la fibrine, ni sur le saccharose; il possède seulement la propriété, quelque peu banale, de saccharifier l'amidon; enfin, il est dépourvu de toute action bactéricide sur les microbes, notamment le colibacille; il semble donc exercer simplement une action mécanique.

Malgré le développement des vaisseaux qui s'y distribuent, l'appendice absorbe lentement les substances qu'on y introduit; un sel de strychnine, injecté dans l'appendice, tue en 38 minutes; à la même dose, il tue en 26 minutes quand on l'introduit dans le caecum, en 12 minutes quand on l'injecte dans une anse de l'intestin grêle.

*
* *

La ligature de l'appendice provoque sûrement chez le lapin une appendicite suppurée. Dès le second jour après l'occlusion, la cavité appendiculaire renferme du pus; au troisième ou quatrième jour des adhérences se produisent; puis la poche augmente de volume, de façon à former un kyste purulent, souvent fort volumineux. Grâce à la méthode expérimentale, nous avons pu suivre jour par jour les modifications histologiques que subissent les parois de l'appendice; nous avons constaté qu'il se produit d'abord une nécrose en masse, des hémorragies interstitielles et des ulcérations folliculaires. A une période plus tardive, on ne trouve plus qu'un tissu fibrillaire infiltré de cellules rondes, réunies par places sous forme de nodules. Au début, bien que les lésions occupent toute l'épaisseur de la paroi, les microbes ne se rencontrent que dans les parties superficielles.

La ligature incomplète de l'appendice, l'introduction d'un corps étranger, même volumineux, ne produisent aucune lésion.

Pour expliquer la production de l'appendicite par oblitération, on ne peut pas invoquer une exaltation des microbes intestinaux; l'expériences nous a montré, en effet, qu'ils s'atténuent; ce dernier résultat a été confirmé par les recherches de de Klecki (Annales de l'Institut Pasteur, juin 1899). Nous pensons donc qu'il faut considérer la lésion comme étant d'origine toxi-infectieuse: la ligature empêche le rejet des produits secrétés par les microbes de l'appendice; les toxines s'accumulent et exercent sur les parois de l'intestin leur action pathogène.

*
* *

J'ai déterminé, par l'inoculation intraveineuse d'un streptobacille, des appendicites folliculaires chez le lapin. L'appendice était rigide, bosselé; les follicules lymphatiques atteignaient jusqu'à 2 millimètres de diamètre; certains étaient ramollis et laissaient écouler une goutelette de pus à la coupe.

L'aspect était donc bien différent de celui qu'on observe à la suite de la ligature de l'organe. Nous croyons, en effet, qu'il faut faire une distinction entre l'inflammation aiguë ou chronique de l'appendice, qui peut être d'origine cavitaire ou sanguine, et l'appendicite avec cavité close. L'oblitération d'une partie du canal de l'appendice, favorisée chez l'homme par l'étroitesse du conduit, est un accident survenant au cours des inflammations appendiculaires. Cet accident peut être précoce ou tardif. Précoce, il est dû au gonflement de la muqueuse. Tardif, il est la conséquence soit d'une coarctation des parois, soit d'une obstruction par calcul. Le vase clos, une fois consti-

tué, se remplit de pus. Aussi bien ne pourrait-on comprendre la formation de cette cavité close sans inflammation antérieure, cause de la lésion oblitérante.

RECHERCHES EXPERIMENTALES SUR LES PNEUMOCONIOSES.

Recherches expérimentales sur l'anthracose pulmonaire (avec M. le docteur Paul Claisse) Société de biologie, 15 juillet 1896, p. 849.

Etude du sang dans les pneumoconioses (avec M. le docteur Paul Claisse) Société de biologie, 5 décembre 1896, p. 1020.

Recherches expérimentales sur l'anthracose pulmonaire (avec M. le docteur P. Claisse) Société de biologie, 23 janvier 1897, p. 95.

Recherches expérimentales sur les pneumoconioses (avec M. le docteur P. Claisse). Archives de médecine expérimentale, mars 1897 p. 205.

Ces recherches expérimentales, poursuivies en collaboration avec M. le docteur Paul Claisse, ont porté sur 72 animaux. Les séances quotidiennes dans une cage enfumée se sont renouvelées sans interruption du 26 mars au 26 décembre 1896. Nous avons pris les précautions nécessaires pour éviter la contamination d'animaux sains par des animaux infectés, surtout par des tuberculeux.

L'influence des pneumoconioses sur l'évolution des états morbides est négligeable quand les poussières inhalées sont de très petites dimensions; leur migration à travers la paroi alvéolaire et dans les tissus pulmonaires se fait alors sans incident. Au contraire les poussières volumineuses, à surface anguleuse, peuvent se fixer dans les bronchioles; leur histoire est alors celle des corps étrangers des voies aériennes: le traumatisme local créé par leur présence prépare un terrain sur lequel vont se développer les microbes inhalés et produit ainsi des infections secondaires, aiguës ou chroniques, qui peuvent avoir une grande influence sur l'évolution d'un état morbide préexistant.

*
* *

Les états morbides n'ont pas d'influence appréciable sur l'évolution des pneumoconioses s'ils sont de courte durée, mais favorisent leur développement s'ils se prolongent. Cette augmentation d'anthracose est explicable dans certaines de nos expériences, où il existe soit des lésions des ganglions lymphatiques, soit des lésions du pneumogastrique. Les lésions ganglionnaires augmentent la pneumoconiose en entravant la circulation et l'élimination des poussières par les voies lymphatiques. Les lésions du pneumogastrique agissent en ruinant la défense des voies bronchiques supérieures, qui laissent alors pénétrer jusqu'aux alvéoles une quantité anormale de poussières, et peut-être aussi par les

troubles vasomoteurs qu'elles produisent. L'augmentation considérable d'anthracose produite par la vagotomie rend directement appréciable le rôle du pneumogastrique dans la protection des voies aériennes, non seulement contre les poussières inertes et insolubles, mais contre les poussières vivantes, microbiennes, infectantes.

RECHERCHES SUR L'HISTOGENESE DU TUBERCULE.-

Moelle osseuse des tuberculeux et histogénèse du tubercule Thèse de Paris, 1898.

Histogénèse du tubercule , Archives générales de médecine, octibre 1898 p. 434.

J'ai étudié expérimentalement le mode de formation du tubercule dans la moelle des os. Après injection directe, dans le tibia de lapins, de culture de tuberculose, soit humaine, soit aviaire, les animaux étaient sacrifiés au bout de laps de temps variables, et la moelle osseuse examinée histologiquement.

Avant d'exposer les résultats obtenus, il était nécessaire de discuter les théories émises par les auteurs. Celles-ci se réduisent en somme à deux opinions: les uns admettent que le tubercule se forme aux dépens des éléments migrateurs (leucocytes), les autres soutiennent qu'il est constitué par les cellules fixes (cellules épithéliales, cellules fixes du tissu conjonctif, endothélium vasculaire). A notre avis, ce sont les cellules mésodermiques leucocytes, cellules du tissu conjonctif, qui englobent les bacilles, mais les toxines sécrétées par ces microbes peuvent agir sur les cellules épithéliales voisines pour leur faire subir également la dégénérescence épithélioïde.

Au point de vue histologique, toutes les cellules concourent donc à former le tubercule; au point de vue de la lutte contre le germe les cellules mésodermiques jouent le principal rôle.

Au moment de l'arrivée du bacille, les leucocytes polynucléaires cherchent à l'englober; mais ils meurent rapidement; les leucocytes mononucléaires et les cellules du tissu conjonctif s'emparent alors du germe. Deux évolutions sont possibles: ou bien l'organisme triomphe immédiatement, et le tubercule ne se constituera pas; ou bien la victoire reste au bacille, et alors deux phases successives surviendront : dans la première les cellules se transforment en éléments épithélioïdes et le tubercule est constitué; dans la deuxième phase, ce tubercule lui-même subit la désintégration caséeuse. Mais, à ce moment, encore, l'organisme peut remporter une victoire tardive; si les nombreux leucocytes qui entourent le foyer et y pénètrent restent le plus souvent impuissants, il est un autre procédé qui peut déterminer la limitation de la lésion et la mort du bacille enfermé dans les altérations qu'il a produites : c'est la sclérose qui résulte de l'épaississement de la trame fondamentale du tissu.

Action neutralisante de la névrine sur la toxine tétanique (avec M. le Professeur G.H. Roger). Société de biologie, 19 mars 1898, p. 312.

Action neutralisante du chlorhydrate de bétaïne sur la toxine tétanique (avec M. le Professeur G.H. Roger). Société de biologie, 26 novembre 1898 p. 1081.

Expériences montrant l'action neutralisante considérable qu'exercent in vitro la névrine et surtout le chlorhydrate de bétaïne.

Si la névrine a une action neutralisante très marquée, son chlorhydrate n'agit que faiblement. Aussi pouvait-on se demander si la névrine ne détruisait pas la toxine tétanique, grâce à sa forte alcalinité. Afin d'élucider ce point, nous avons mélangé de l'ammoniaque à la toxine; dans ces conditions, on constate une certaine diminution de l'activité du poison tétanique, diminution nullement comparable à la neutralisation produite par la névrine. Le chlorhydrate d'ammoniaque exerce une action analogue. Le chlorhydrate de triméthylamine atténue légèrement la toxine.

Pathogénie de l'oedème (avec M. le Professeur G.H. Roger, Société de biologie, 27 juillet 1895 p. 614.

Ces recherches expérimentales démontrent que la simple oblitération veineuse est insuffisante à expliquer l'apparition de l'oedème dans les phlébites; l'intervention d'autres facteurs est nécessaire. L'action des toxines secrétées par le microbe qui a provoqué la coagulation peut être invoquée dans certains cas. Les modifications nerveuses peuvent jouer un rôle analogue.

En effet, la ligature des trois veines de l'oreille, chez le lapin, ne produit pas d'oedème; mais si on arrache en même temps le ganglion cervical supérieur du grand sympathique, un oedeme se produit, qui disparait en trois ou quatre jours. La section des nerfs sensitifs est sans effet.

Après avoir lié les veines, si l'on injecte sous la peau quelques gouttes d'une culture stérilisée de Proteus vulgaris, il se produit un oedeme considérable, tellement marqué que l'animal ne peut plus relever l'oreille. Il va sans dire que nous avons fait la contre-expérience : l'injection d'une même quantité de bouillon, après ligature des veines, reste sans effet.

Contribution à l'étude de la suppuration (avec M. le Professeur G.H. Roger). Congrès de médecine de Bordeaux, 1895 p. 775.

Nous avons étudié expérimentalement dans ce travail l'influence des modifications des conditions physiologiques sur la suppuration déterminée par l'inoculation des pyogènes.

Voici les conclusions de ces recherches, poursuivies avec M. Roger.

L'action des agents pyogènes peut être favorisée par toutes les causes qui affaiblissent la résistance locale ou générale de l'organisme. Parmi les causes locales, il faut signaler surtout l'influence des agents caustiques (triméthylamine, acide phénique) et des troubles vasculaires et nerveux.

La ligature des artères favorise la suppuration et permet la production de phlegmons diffus.

La ligature des veines favorise également l'action des pyogènes; elle est souvent suivie de mortification des tissus et de gangrène.

La section du sciatique ne donne que des résultats inconstants, car ce nerf contient des fibres antagonistes, des fibres vaso-motrices dont la paralysie favorise la guérison, des fibres sensitives dont la destruction entrave la restauration et facilite la gangrène.

Les toxines du Proteus, injectées sous la peau de l'oreille après ligature des veines, provoquent des oedèmes étendus, des abcès et, si l'on a coupé les nerfs sensitifs, de petits points de gangrène.

Dans les abcès anciens consécutifs à des inoculations virulentes, on peut ne plus rencontrer de microbes vivants: ceux-ci ont été détruits par l'organisme. On conçoit ainsi la stérilité de certaines suppurations chez l'homme.

Les altérations du rein dans l'oïdio-mycose expérimentale (avec M. le Professeur G.H. Roger). Société anatomique, 20 janvier 1897.

Tous les auteurs qui ont étudié l'oïdio-mycose du lapin par injection intraveineuse du champignon ont constaté la prédominance les lésions rénales. Mais nulle part on n'a signalé d'altérations aussi marquées qua dans le cas que j'ai étudié avec M. Roger. Les reins pèsent 20 grammes au lieu de 8 grammes, poids du rein normal. Ils sont criblés de tubercules blancs, surtout abondants dans la substance corticale.

De plus, nous avons pu établir que les altérations ne sont pas localisées autour du parasite, mais s'étendent au loin. Le champignon n'occupe que des parties restreintes de certains tubercules, et cependant il provoque dans les tubes urinifères des lésions épithéliales extrêmement étendues. Cette diffusion des lésions et les dégénérescences soit des cellules embryonnaires, soit des épithéliums, indiquent nettement que les altérations causées par l'oïdium sont sous la dépendance d'une action toxique exercée par le parasite; le champignon du muguet se comporte donc comme les microbes.

Six gouttes de culture avaient suffi pour déterminer la mort de l'animal en quatre jours. C'est par des passages successifs, continués pendant un an, qu'on est arrivé à exalter la virulence du parasite et à le rendre apte à tuer rapidement le lapin, à très petites doses, en produisant des lésions viscérales considérables

---

Influence de l'inanition sur la résistance à l'infection colibacillaire (avec M. le Professeur G.H. Roger). Société de biologie, 7 juillet 1900, p. 696.

L'inanition, qui modifie si profondément l'état anatomique de certains organes dont le rôle dans la défense de l'organisme commence à être bien connu, déterminera-t-elle des changements à la résistance des animaux contre l'infection ? Telle est la question que nos recherches antérieures sur les modifications de la moelle osseuse dans l'inanition (Société de biologie, 5 mai 1900) nous ont amené à reprendre. Ayant constaté, en effet, que le tissu médullaire prolifère abondamment sous l'influence du jeûne, il nous semblait que l'animal ainsi préparé devait être plus apte à lutter avec avantage contre l'action nocive des microbes. Or, tous les auteurs qui ont étudié l'influence de l'inanition sur l'évolution des infections sont arrivés à des conclusions contraires à ce que la théorie nous faisait prévoir. Canalis et Morpurgo ont démontré que les animaux privés d'aliments résistent moins bien que les témoins aux inoculations microbiennes.

Les résultats sont tout à fait différents, si l'on opère sur des animaux qui, après avoir subi une assez longue inanition, ont été remis, pendant quelques jours, au régime ordinaire. Dans ces conditions, la résistance est augmentée d'une façon notable, au moins vis-à-vis du colibacille.

Les lapins qui ont servi à nos expériences avaient un poids supérieur à 2.000 grammes. Ils ont été soumis à un jeûne absolu pendant cinq à sept jours. Après cette période d'inanition, nous leur rendons des aliments; trois à onze jours plus tard, nous pratiquons une inoculation intraveineuse d'une culture de Bacterium coli ainsi qu'à des témoins de poids égal ou inférieur. Sur les cinq animaux qui ont été soumis au jeûne, un seul a succombé: il est mort cinq jours après l'inoculation, alors que le témoin, qui pesait 325 grammes de plus, a succombé en trois heures. Sur les cinq animaux -témoins, un seul a survécu; encore est-il qu'il a maigri de 615 grammes et qu'il a été extrêmement malade, alors que l'animal qui avait jeûné est resté bien portant et n'a perdu que 150 grammes.

Les autres expériences sont encore plus nettes puisque les témoins sont morts et que les animaux inanitiés ont survécu.

Ces faits comportent une application en pathologie expéri-

mentale. Pour obtenir des résultats comparables, il ne suffit pas de choisir des animaux de même poids; il est également essentiel de tenir compte de leurs antécédents, de savoir s'ils n'ont pas souffert de privations quelque temps avant d'être mis en expérience, par exemple chez les fournisseurs ou pendant le transport.

La vaso-constriction déterminée par l'adrénaline n'est pas due aux centres sympathiques. Société de biologie, 10 janvier 1903, p. 30.

La vaso-constriction déterminée par l'injection intraveineuse d'adrénaline dépend-elle des centres sympathiques ? Telle est la question que nous avons cherché à résoudre. Nous avons étudié dans ce but les modifications des vaisseaux de l'oreille chez le lapin. Ces vaisseaux sont faciles à observer et se prêtent de plus à l'analyse physiologique. On peut, en effet, arracher le ganglion cervical supérieur du grand sympathique qui fournit les nerfs vaso-moteurs de la région. A la suite de cette expérience classique, on voit se produire, du côté opéré, du myosis et une vaso-dilatation intense; l'oreille devient rouge, turgide, les veines et l'artère sont saillantes et gonflées de sang rouge.

Si l'on injecte quatre à six gouttes d'une solution d'adrénaline à 1 p. 1000 dans la veine de l'oreille d'un lapin pesant 2.300 à 2.500 grammes, on voit les veines auriculaires du côté opposé diminuer de volume au bout d'une ou deux minutes; en même temps, ou parfois un peu plus tard, la vaso-constriction se produit du côté où l'injection a été faite. Bientôt les veines disparaissent presque complètement, et on n'arrive qu'à grand'peine à en faire sourdre un peu de sang après incision. L'oreille est pâle, à cause de la contraction des capillaires. L'artère médiame est rigide, tendue, en fil de fer.

La même expérience donne des résultats absolument semblables chez les lapins auxquels on vient d'arracher le ganglion cervical supérieur du grahd sympathique. Une ou deux minutes aprèş que l'injection de quatre à six gouttes de la solution d'adrénaline a 1 p 1.000 a été poussée dans la veine marginale du côté non énervé, on voit les vaisseaux du côté opéré, qui étaient dilatés au maximum, se contractet et se vider. Bientôt les deux oreilles deviennent tout à fait exsangues.

Cette expérience prouve que l'injection d'adrénaline dans les veines détermine la vaso-constriction en dehors de toute intervention des centres vaso-moteurs. Le spasme vasculaire est donc d'origine périphérique.

Action de l'extrait d'intestin sur la pression artérielle (avec M. le Professeur Roger). Société de biologie, 24 février 1906, p. 371.

Action du foie sur lesextraits d'intestin (avec M. le Professeur Roger). Société de biologie, 24 mars 1906 p. 580.

Les substances hypotensives des parois intestinales (avec M. le Professeur Roger) Journal de physiologie et de pathologie générale, juillet 1906 n° 4.

L'injection dans les veines du lapin, d'extraits de paroi intestinale détermine un abaissement considérable et prolongé de la pression artérielle. Au bout de 15 à 20 minutes, la pression n'est pas encore revenue à son niveau primitif.

Les injections répétées de petites quantités d'extrait intestinal amènent très rapidement, en quelques minutes, des modifications de l'organisme, telles que l'injection de fortes doses, qui sont extrêmement actives et même mortelles quand on les introduit sans préparation, n'entraîne aucun trouble apparent et ne détermine plus aucune modification de la pression artérielle.

Fait intéressant, le foie neutralise le pouvoir hypotensif des extraits intestinaux, mais il laisse subsister, par une véritable sélection protectrice, l'action immunisante. Un animal, qui a reçu une dose unique par la veine porte, est soumis, dix minutes plus tard, à une injection par les veines périphériques. On peut introduire 5 et 6 centimètres cubes d'extrait non dilué; la pression ne subit aucune modification, la courbe ne présente pas la moindre oscillation négative.

Nous avons donc signalé et étudié les premiers dans ce travail ces phénomènes d'immunisation rapide.

TABLE DES MATIERES